PHYSIKALISCHE UND CHEMISCHE STUDIE ZUR EDUKT-, INTERMEDIAT- UND PRODUKTSTRUKTUR BEI DER UMLAGERUNG VON ACYLSALICYLSÄUREAMIDEN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie

vorgelegt der

Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Basel

von

Ernst Grell

aus Rheinfelden

1967

Clausthal-Zellerfeld 1969

Druck: Walter Bönecke Photo-Offsetdruck,

Clausthal-Zellerfeld

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546022_0020

PHYSIKALISCHE UND CHEMISCHE STUDIE ZUR EDUKT-, INTERMEDIAT- UND PRODUKTSTRUKTUR BEI DER UMLAGERUNG VON ACYLSALICYLSÄUREAMIDEN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie

vorgelegt der

Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Basel

von

Ernst Grell

aus Rheinfelden

Clausthal-Zellerfeld 1969

Druck: Walter Bönecke Photo-Offsetdruck,

Clausthal-Zellerfeld

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
auf Antrag der
Herren Professoren Dr. M. Brenner, Dr. C. A. Grob

Basel, den 27. Juni 1967

Prof. Dr. H. Huber
Dekan

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von

Herrn Professor Dr.M.Brenner

im Institut für organische Chemie der Universität Basel ausgeführt.

Herrn Professor M. Brenner möchte ich für seine Anregungen, seine Hilfe und das dieser Arbeit entgegengebrachte grosse Interesse herzlich danken.

Herrn Professor P. Diehl am physikalischen Institut der Universität Basel danke ich für seine tatkräftige Unterstützung, die er mir in theoretischer und praktischer Hinsicht zuteil werden liess.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I. Kapitel	Einleitung	1
II. Kapitel	Eduktstruktur	7
II.1.	UV.-Spektren	7
II.2.	IR.-Spektren	11
II.3.	N.M.R.-Spektren	13
II.3.1.	^{14}N-Kernmagnetische Resonanz	13
II.3.2.	^{17}O-Kernmagnetische Resonanz	15
II.3.3.	Protonenresonanz	17
III. Kapitel	Produktstruktur	30
III.1.	UV.-Spektren	30
III.2.	IR.-Spektren	39
III.3.	N.M.R.-Spektren	51
III.3.1.	^{14}N-Kernmagnetische Resonanz	51
III.3.2.	^{17}O-Kernmagnetische Resonanz	52
III.3.3.	Protonenresonanz	54
IV. Kapitel	Intermediatstruktur	86
IV.1.	Bestimmung der Intermediatstruktur (gelbe Salze)	86
IV.2.	Eigenschaften der gelben Phenolatsalze	105
IV.3.	Nachweis eines weiteren Zwischenproduktes	109
V. Kapitel	Experimenteller Teil	114
V.1.	Tabellen zu den Kapiteln II, III und IV	114
V.1.1.	Dissoziationskonstanten von ortho- und para-substituierten Phenolderivaten	114
V.1.2.	UV.-Daten	118
V.1.3.	IR.-Daten	122
V.1.4.	Kernmagnetische Resonanz-Daten	128
V.2.	Darstellung der Verbindungen	130
V.2.A.	Phenol, Aldehyde, Ketone, Ester	130
V.2.B.	Benzamid und Hydroxiamidderivate	130
B.1.	Salicylsäureamidderivate	130

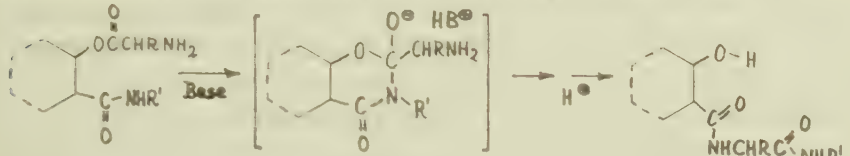
B.2.	Benzamid und p-Hydroxibenzamidderivate	131
V.2.C.	N-Acetylbenzamid und N-Acetylsalicylsäureamide	134
V.2.D.	Anthranilsäurederivate	135
V.2.E.	Methoxiderivate	135
E.1.	O-Methylsalicylsäureamidderivate	135
E.2.	m-Methoxibenzamidderivate	136
V.2.F.	Cyclol und Dihydrobenzoxazin-on(4)-derivate	137
V.2.G.	Acyloxi-derivate	137
G.1.	Ortho-substituierte Acyloxi-derivate	137
G.2.	Meta-substituierte Acyloxi-derivate	138
G.3.	Phenylacetat und para-substituierte Acyloxi-derivate	138
V.2.H.	Salze von Acylsalicylsäureamiden	139
V.2.I.	Darstellung der ^{17}O, bzw. ^{18}O enthaltenden Acetylsalicylsäureamide	140

	Zusammenfassung	142
	Literaturverzeichnis	144
	Lebenslauf	148

I. Kapitel

EINLEITUNG

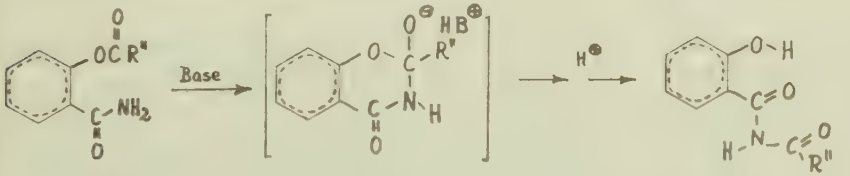
Den Ausgangspunkt dieser Arbeit bildet die Aminoacyl-Einlagerungsreaktion (AAE) nach M. Brenner und Mitarbeitern [1 - 22]. Sie stellt eines der wenigen, bekannten Beispiele einer intramolekular-nucleophil katalysierten Peptidsynthese dar:



Edukt I.1 — Zwischenprodukt I.2 — Produkt I.3

Eine Wiederholung der O-Acylierung mit nachfolgender Umlagerung ermöglichte in der aromatischen Reihe die Synthese eines Salicoyltripeptides. Als mit der Aminoacyl-Einlagerungsreaktion nach M. Brenner vergleichbare, intramolekulare Reaktionen an Amino- bzw. Hydroxisäurederivaten sind die Systeme von Th. Wieland et al [23, 24], A. Hofmann und A.J. Frey et al [25 - 27], R.C. Sheppard et al [28, 29], sowie M.M. Shemyakin [30, 31] zu erwähnen. Diesen Reaktionen kann man als entsprechende intermolekulare Reaktion die basenkatalysierte Peptidsynthese nach R.B. Woodward [32, 33] gegenüberstellen.

Zur Bearbeitung mechanistischer Fragestellungen eignet sich die Aminoacyl-Einlagerungsreaktion an Salicylsäurederivaten (AAE in der aromatischen Reihe), da sich hier in Form der bekannten Acylwanderung nach J. Mc Connan und A.W. Titherley eine relativ übersichtliche Modell-Reaktion anbietet.



I.4 — I.5 — I.6

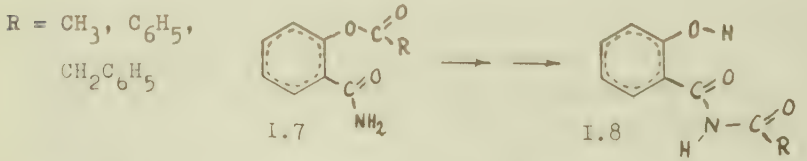
Weitere intramolekulare Reaktionen, die über Zwischenprodukte mit vermutlich ähnlicher Struktur verlaufen dürften, sind die Hydrolyse von Aspirin [34], die Schofield-Reaktion [35], die Umlagerung nach W. Baker und K. Venkataraman [36 - 41], die Cyclolisierungsreaktionen nach M.M. Shemyakin[30], die Isomerisierungsreaktionen an O,N-Diacylsalicylsäureamiden [42] und schliesslich die Acylwanderung an Enolestern nach R.B. Woodward [43, 44].

Die vorliegende Arbeit behandelt den Mechanismus der Acylwanderung nach Mc Connan und Titherley. Die Aufklärung dieses Mechanismus darf man als notwendige Vorstufe einer Untersuchung über den Mechanismus der Aminoacyl-Einlagerungsreaktion betrachten.

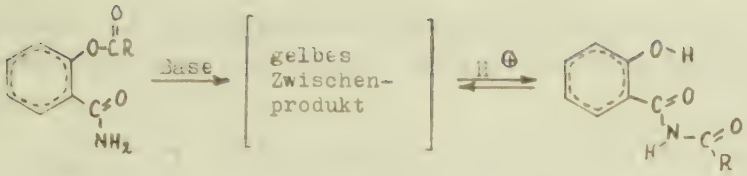
Die Umwandlung der O-Acylsalicylsäureamide in N-Acylsalicylsäureamide wurde schon um 1905 von J. Mc Connan und A.W. Titherley eingehend untersucht[42, 45 - 51]. Weitere Beiträge zu diesem Problem stammen von K. Auwers[52, 53] und R. Anschütz[54 - 56]. W. Schneider [22] griff das Problem in seiner Dissertation neu auf und beschrieb weitere Acylsalicylsäureamide mit wanderungsfähigen Acylgruppen. Er nahm auch eine Studie über die spektroskopischen Eigenschaften dieser Verbindungsklasse in Angriff.

Im Folgenden sei der Stand der Untersuchungen von W. Schneider kurz zusammengefasst, auf eine Diskussion der Acylwanderung im kristallinen Zustand [57]und in der Schmelze wird verzichtet.

Die Isomerisierung von O-Acylsalicylsäureamiden I.7 in polaren Lösungsmitteln, wie Alkohol oder Wasser



verläuft bei Zimmertemperatur mit Halbwertszeiten von der Grössenordnung eines Tages. Die Bildung der N-Acylsalicylsäureamide I.8 erfolgt quantitativ und man muss sie deshalb als die thermodynamisch stabileren Isomeren betrachten. Der Energieunterschied dürfte unterschiedlichen sterischen Wechselwirkungen zwischen den Substituenten zu zuschreiben sein. Mit grösserer Geschwindigkeit erfolgen diese Acylwanderungen in basischen Medien:

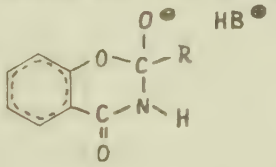


I.9 I.10 I.11

R = CH_3, C_6H_5, $CH_2C_6H_5$

Nach der Zugabe der Base zur Lösung des Eduktes I.9 entsteht ein gelbes, relativ stabiles Zwischenprodukt I.10. Solche gelbe Zwischenprodukte beobachtet man ebenfalls in alkalischen Lösungen von O-Acylsalicylsäurealkylamiden und N-Acylsalicylsäureamiden, was uns anschliessend interessieren wird. Das Auftreten der gelben Farbe ist in wässriger Natronlauge augenblicklich feststellbar. Im Milieu Chloroform/Triathylamin wird die maximale Farbintensität erst nach 30 bis 60' erreicht. Beim Ansäuern verschwindet die gelbe Farbe und man isoliert das N-Acylsalicylsäureamid I.11 in quantitativer Ausbeute.

Das gelbe Zwischenprodukt I.10 wird in den zitierten Arbeiten viel diskutiert und vorwiegend als Salz mit der folgenden Struktur angegeben:

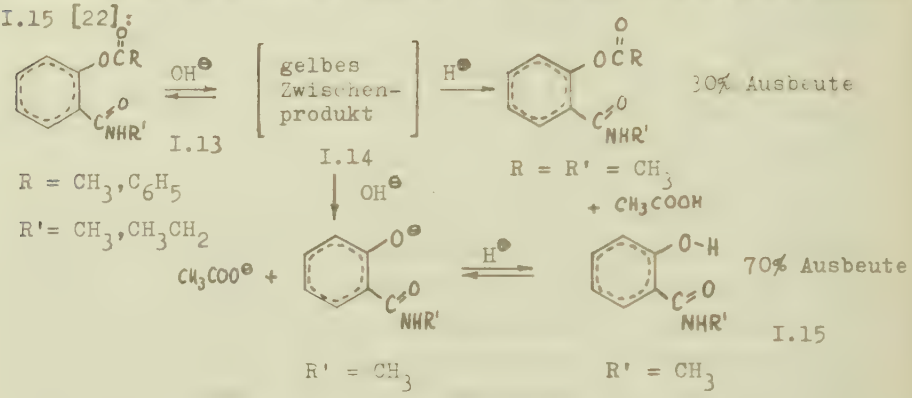


I.12

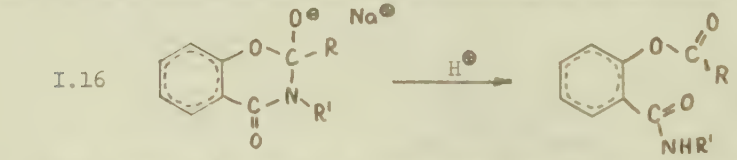
W. Schneider [22] glaubte auf Grund seiner Interpretation der IR.-Spektren, diese Annahme bestätigen zu dürfen. Es gelang ihm jedoch nicht die UV.-Spektren der gelben Salze zu deuten. Die Existenz der Struktur I.12 wäre in der Tat von Interesse, da es sich um ein seltenes stabiles Zwischenprodukt einer Carbonyl-Additionsreaktion handeln würde.

O-Acylsalicylsäuremonoalkylamide gehen keine Acylwanderungsreaktion ein. In wässriger Natronlauge kann man jedoch während etwa 2' das Auftreten einer gelben Farbe beobachten. Wird durch Zugabe von mehreren Aequivalenten Natronlauge zu einer wässrigen Lösung das gelbe Zwischenprodukt erzeugt und dann sofort mit eiskalter

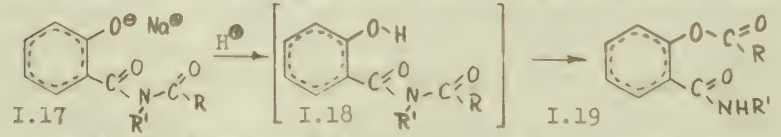
Salzsäure versetzt, so gelingt nur die Isolierung oder der chromatographische Nachweis des Eduktes I.13 und des Hydrolysenproduktes I.15 [22]:



Es wird eine vollständige Bildung des Zwischenzustandes I.14 zur Interpretation der Befunde angenommen. Da nach dem Ansäuern keine Acylwanderung zu beobachten ist, folgert W. Schneider für das gelbe Zwischenprodukt die cyclische, anionische Struktur I.16 und für die Neutralisation die nachstehende Reaktion:

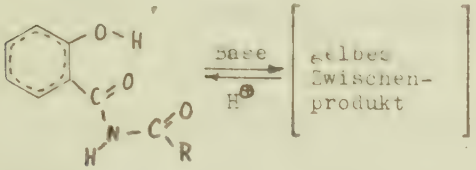


Wäre dagegen das gelbe Zwischenprodukt I.14 ein Natriumphenolat I.17, so müsste man nach der Zugabe von Säure eine Rückumlagerung der N-Acyl-Verbindung I.18 in das Edukt I.19 postulieren:



Aus dem Studium von Molekülmodellen folgt, dass in der Verbindung I.18 entweder zwischen der Gruppe R' und dem phenolischen Hydroxyl oder zwischen R' und dem ortho-ständigen H-Atom des Benzolringes eine ungünstige sterische Wechselwirkung auftritt. Die O-Acylsalicylsäurealkylamide sind deshalb möglicherweise thermodynamisch stabiler, als die entsprechenden N-Acylsalicylsäurealkylamide I.18. Diese Vermutung wird auch von R.B. Woodward [58] geteilt.

Alle bekannten N-Acylsalicylsäureamide I.17 kann man in Lösung durch Basenzusatz ebenfalls in das gelbe Zwischenprodukt I.18 überführen:



R = CH_3, C_6H_5, CH_2⬡, $C_6H_4NO_2$, CH_2Cl, CH_2N_3, $CH_2N(Et)_2$, CH_2N⬡

I.17 I.18

Aus den IR.- und UV.-Untersuchungen von W. Schneider [22] folgt, dass alle aus entsprechenden O- und N-Acylsalicylsäureamiden gebildeten, gelben Zwischenprodukte I.10 und I.18 spektroskopisch identisch sind. Ein Zusatz von Säure entfärbt die gelben Lösungen und man kann daraus wieder das Edukt I.17 isolieren. Ein wesentlicher Unterschied besteht in den Bildungsgeschwindigkeiten des gelben Zwischenproduktes aus dem O- und N-Acylsalicylsäureamid. Das Auftreten der gelben Farbe beobachtet man an den N-Acylsalicylsäureamiden nicht nur in wässriger Natronlauge, sondern auch im Medium Chloroform/Triäthylamin augenblicklich nach der Basenzugabe. Die Beobachtung, dass N-Acetyl-p-hydroxibenzamid[1] kein gelbes Natriumsalz bildet betrachtet W. Schneider als Argument zum Strukturbeweis der cyclischen Struktur I.12 der aus ortho-Hydroxibenzamidderivaten entstehenden gelben Anionen.

Aus Lösungen von Acetyl- und Benzoylsalicylsäureamiden sind unter Anwendung bestimmter Basen zahlreiche gelbe Salze kristallin isoliert worden [42, 54, 55, 59]:

Silbersalz von Acetylsalicylsäureamid:

$$C_9H_9NO_3 \cdot C_9H_8NO_3Ag$$

1) Es ist unsicher, ob W. Schneider tatsächlich diese Verbindung herstellte, da das in der Literatur beschriebene Darstellungsverfahren zum O, N-Diacetyl-p-hydroxibenzamid führt (s. Unterkapitel V.2.7.C.). Hingegen konnte im Verlaufe unserer Untersuchungen das von W. Schneider behauptete Ausbleiben einer Gelbfärbung an einem authentischen Präparat von N-Acetyl-p-hydroxibenzamid bestätigt werden.

Silber- und Natriumsalz von Benzoylsalicylsäureamid:

$C_{14}H_{10}O_3NAg$ $C_{14}H_{11}O_3N \cdot C_{14}H_{10}O_3NNa$

Piperidiniumsalze von Benzoylsalicylsäureamid:

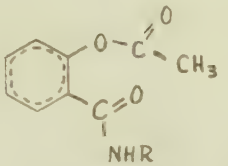
$C_{19}H_{22}O_3N_2$ $C_{14}H_{11}O_3N \cdot C_{19}H_{22}O_3N_2$

Seit Abschluss der Untersuchungen von W. Schneider wurde die Anwendung physikalischer Methoden auf Struktur-Probleme in der Chemie und deren Interpretationen wesentlich weiter entwickelt. Es erschien uns deshalb angezeigt, die Mc Connan - Titherley - Umlagerung nochmals zu überprüfen. Die Kapitel II und III dieser Arbeit sind der Untersuchung und Charakterisierung der Edukt- und Produkt-Strukturen gewidmet, wobei auch nicht umlagerungsfähige Modellverbindungen in die Betrachtung einbezogen werden. Kapitel IV behandelt die Struktur und Konformation der auftretenden Zwischenprodukte. Es wird auf breiter Basis von der UV.-, IR.- und Kernresonanz-Spektroskopie Gebrauch gemacht. Diese Methoden haben es ermöglicht, die chemische Reaktivität, die Acidität in wässerigen und nicht wässerigen Lösungsmitteln und die Strukturen und Konformationen der Acylderivate von Salicylsäureamid und Salicylsäurealkylamiden weitgehend abzuklären.

II. Kapitel

EDUKTSTRUKTUR

Die Edukte haben die allgemeine Formel



R = H, CH_3

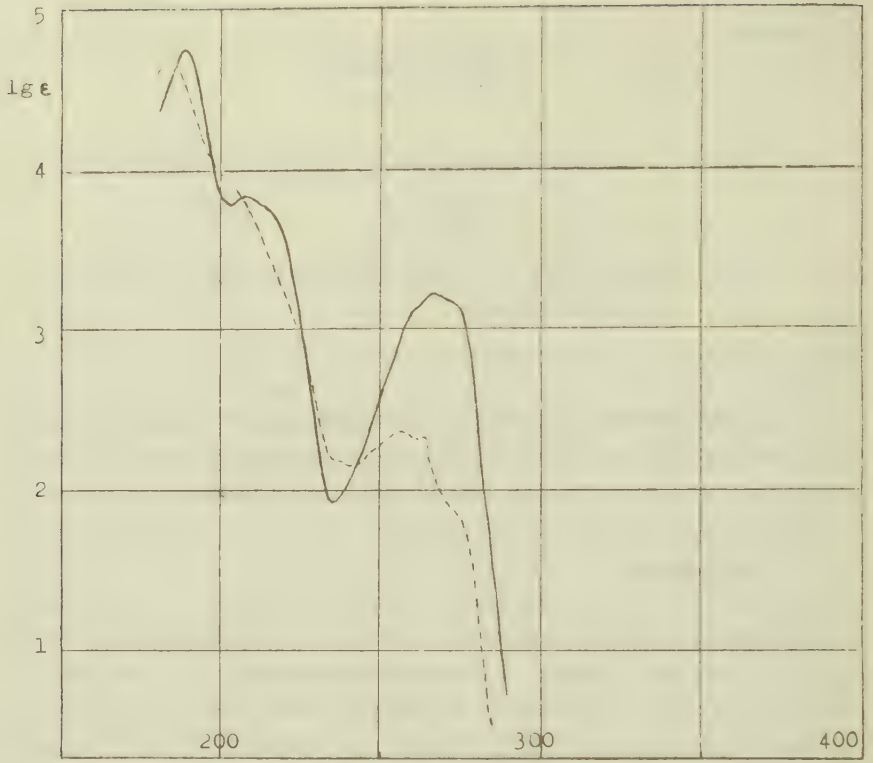
In den folgenden Unterkapiteln werden die Korrelationen zwischen diesen Strukturen und den spektralen Daten anhand ausgewählter Modellverbindungen diskutiert und beschrieben.

II.1. UV.-Spektren[1)]

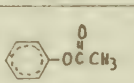
Man erkennt am Molekülmodell, dass der vorwiegend planare Acetoxirest und der Phenylring nicht spannungsfrei und koplanar sein können. Ein Vergleich der Spektren von Phenol und Phenylacetat bestätigt diese Aussage (Fern-UV. No.1). Man wird deshalb keinen grossen Unterschied im spektralen Verhalten von Benzamid und o-, m- bzw. p-Acetoxibenzamid erwarten, im Gegensatz zur spektralen Aenderung, die bei Einführung eines Hydroxyls in o- bzw. p-Stellung von Benzamid beobachtet wird (vergl. Fern-UV. No.1 und 2). Diese Vermutung wird durch das Experiment bestätigt: Fern-UV. No.3 in D_2O.

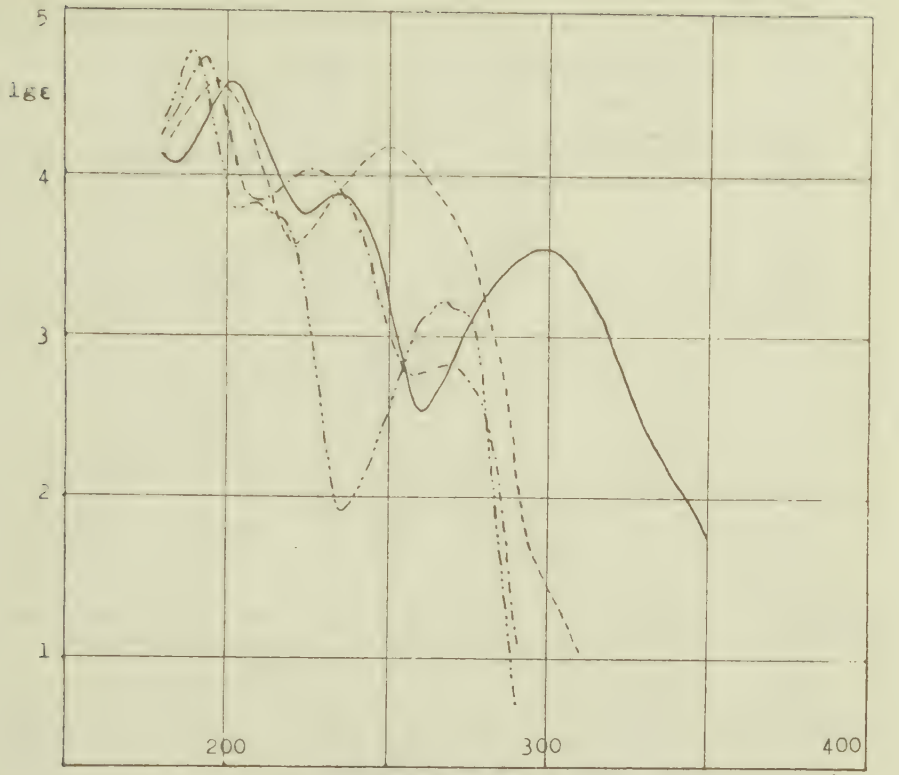
Unerwartet ist die langwellige Absorption im Spektrum von O-Acetylsalicylsäureamid. Sie hängt indessen von einer partiellen Isomerisierung zum N-Acetylsalicylsäureamid in Wasser ab. Man erkennt dies einerseits durch nochmalige Aufnahme des Spektrums nach 26 stündiger Inkubation bei Zimmertemperatur und andererseits

1) Experimentelle Angaben im experimentellen Teil (Unterkapitel V.1.2.).

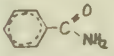
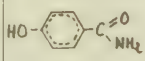
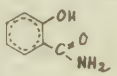


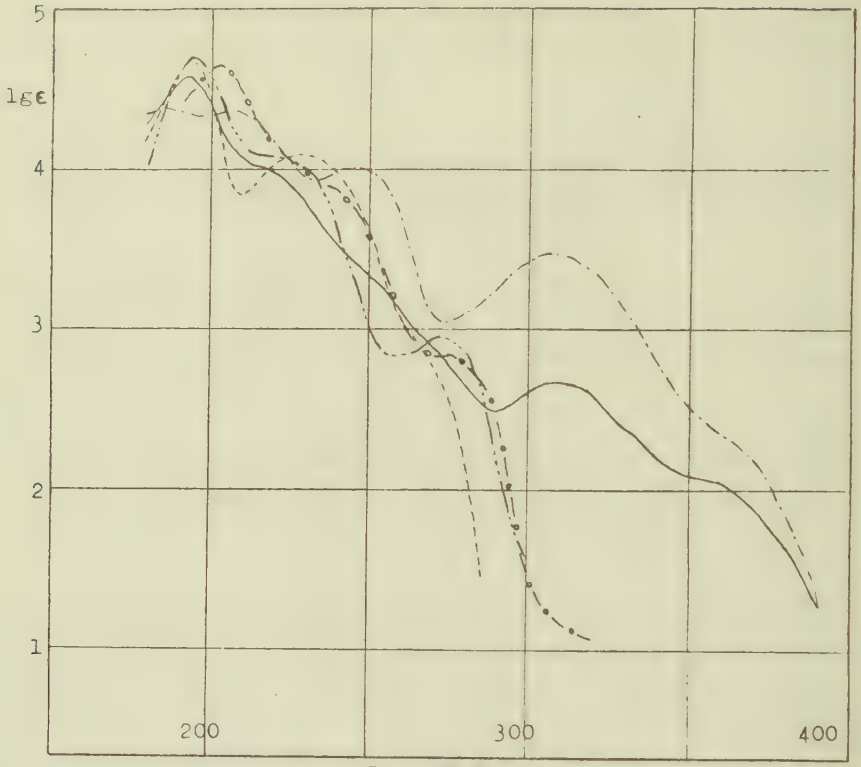
Fern-UV No. 1

Phenol (D_2O)		Essigsäurephenylester (D_2O)	
——		 -----	
λ_{max}	lgε	λ_{max}	lgε
188,5	4,77	184	4,71
209,5	3,83	(205	3,89)
(263	3,13)	(238	2,18)
269	3,21	257	2,36
(275	3,14)	263,5	2,31
		(275	1,82)
c: 1036,8 mg/l		c: 1309 mg/l	

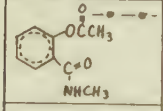
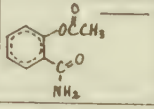
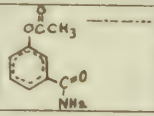
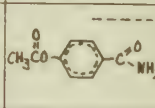


Fern-UV No. 2

Phenol (D_2O)	Benzamid (D_2O)	p-Hydroxibenzamid (D_2O)	Salicylsäureamid (D_2O)
			
λ_{max} lgε	λ_{max} lgε	λ_{max} lgε	λ_{max} lgε
188,5 4,77 209,5 3,83 (216 3,76) (263 3,13) 269 3,21 (275 3,14)	193,5 4,71 225 4,03 268 2,82	197 4,57 250 4,17 (305 1,26)	201 4,58 234 3,88 297 3,53 (340 2,12)
c: 1036,8mg/l	c: 483,2 mg/l	c: 906 mg/l	c: 126 mg/l



Fern-UV No. 3

O-Acetylsalicylsäure-methylamid (D_2O)	O-Acetylsalicylsäure-amid (D_2O)	O-Acetylsalicylsäure-amid (D_2O)	O-Acetyl-m-hydroxi-benzamid (D_2O)	O-Acetyl-p-hydroxi-benzamid (D_2O)
		---·---		
λ_{max} lgε	λ_{max} lgε	λ_{max} lgε	λ_{max} lgε	λ_{max} lgε
193 4,64 (230 3,84) 265,5 2,83 (275 2,68)	193 4,56 (220 3,97) (250 3,33) (273 2,84) 307,5 2,66 (315 2,63) (330 2,37) (360 2,01)	187 4,39 207,5 4,36 246 4,00 307,5 3,45 (360 2,31)	194,5 4,70 (222 4,08) 272 2,95	194 4,68 229,5 4,10 (270 2,76)
c:513 mg/l	c:425 mg/l	c:425 mg/l	c:432 mg/l	c:620 mg/l

bei einem Vergleich der Spektren in Methylenchlorid (Unterkapitel V.1.2.; Tabelle V.1.4.). Im letzteren Lösungsmittel bleibt die Isomerisierung aus. Sie verläuft unter Basenkatalyse und ist deshalb in allen basischen Lösungsmitteln zu erwarten. In der Tat wird die Isomerisierung auch in Dioxan, Dimethylsulfoxid und Pyridin beobachtet.

Der Uebergang in den angeregten Zustand ist verständlicherweise vom Substitutionsgrad der O-Acetylsalicylsäureamide am Amidstickstoff abhängig:

Man vergleiche die langwelligsten Absorptionen von

O-Acetylsalicylsaureamid (CH_2Cl_2: $\lambda_{max.}$ = 270,5nm, $lg\,\varepsilon$ = 2,93)

O-Acetylsalicylsäure-methylamid (CH_2Cl_2: $\lambda_{max.}$ = 266 nm, $lg\,\varepsilon$ = 2,92, H_2O : $\lambda_{max.}$ = 265,5nm, $lg\,\varepsilon$ = 2,83)

O-Acetylsalicylsäure-dimethylamid (H_2O : $\lambda_{max.}$ = 265 nm (Schulter), $lg\,\varepsilon$ = 2,67)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die O-Acetylsalicylsäureamide in Uebereinstimmung mit den Befunden von W. Schneider [22] infolge sterischer Resonanzhinderung verhältnismässig kurzwellig absorbieren und in den Spektren keine ausgeprägten Maxima beobachtbar sind.

II.2. IR.-Spektren

Charakteristisch für die Eduktstrukturen sind folgende Schwingungsbanden:

ν_{NH} , $\nu_{C=O\ (Ester)}$, Amid I und Amid II.

Wir können uns deshalb auf die Wiedergabe einiger spektralen Daten beschränken (Tabelle 2.1.); die Bandenzuordnung ist trivial.

Verbindung	Lösungsmittel	ν_{NH} (cm^{-1})	$\nu_{C=O}$ (Ester) (cm^{-1})	Amid I (cm^{-1})	Amid II (cm^{-1})
O-Acetylsalicylsäureamid	$CHCl_3$	3525 (m) 3408 (m)	1765 (s)	1675 (s)	1583 (m)
O-Acetylsalicylsäuremethylamid	"	3457 (m)	1770 (s)	1667 (s)	1525 (b)

Tabelle II.2.1.: Spektrale Lage einiger Edukt-Schwingungsbanden (weitere Daten und experimentelle Bedingungen s. Unterkapitel V.1.3.; Tabelle V.1.9.).

Man beachte die Veränderung der Amid II-Bande beim Uebergang vom Amid-($RCONH_2$) zum Methylamidderivat ($RCONHCH_3$):

Anstelle der scharfen Bande bei der Wellenzahl 1583 cm^{-1} findet man eine breite, wenig intensive Absorption bei 1525 cm^{-1}.

Im Spektrum einer 0,04 molaren Lösung von O-Acetylsalicylsäureamid in Chloroform beobachtet man bei der Wellenzahl~3170 cm^{-1} eine breite, wenig intensive Bande ($\nu_{NH\ (assoziert)}$). Die Intensität dieser Bande ist konzentrationsabhängig. Aus diesem Ergebnis wird eine intermolekulare Assoziation abgeleitet.

Lösungsmitteleffekte auf die Lage der Estercarbonyl-, Amid I- und Amid II-Banden können für die Zuordnung der betreffenden Banden von Bedeutung sein [60]. Die Verschiebung beim Uebergang vom Lösungsmittel Chloroform bzw. Methylenchlorid zu Dioxan und weiter Tetrahydrofuran ist bei der Estercarbonyl-Schwingung am kleinsten und bei der Amid II-Bande am grössten (s. Tabelle V.1.10. im Unterkapitel V.1.3.).

Zusammenfassend stellen wir mit W. Schneider [22] fest, dass die IR.-Spektren der Edukte die erwarteten Banden aufweisen.

II.3. N.M.R.-Spektren

Die Kernresonanz-Spektroskopie bietet unter Anwendung der ^{14}N-, ^{17}O- und ^{1}H-Resonanzen drei Möglichkeiten zur Charakterisierung der Eduktstrukturen. Diese Methoden sollen in der angegebenen Reihenfolge abgehandelt werden.

II.3.1. ^{14}N-Kernmagnetische Resonanz (^{14}N-n.m.r.)

Die ^{14}N-Resonanz wurde bisher nur sehr selten für strukturelle Untersuchungen auf dem Gebiet der organischen Chemie angewandt [61 bis 63]. Ein Grund für diese Tatsache besteht darin, dass ^{14}N-Kerne ausser durch die Spinquantenzahl noch durch ein elektrisches Quadrupolmoment charakterisiert sind [64]. Dies bedingt eine verhältnismässig grosse Linienbreite, ein Umstand der umsomehr ins Gewicht fällt, als im vorliegenden Fall das relativ viskose Lösungsmittel Dimethylsulfoxid Verwendung finden musste.

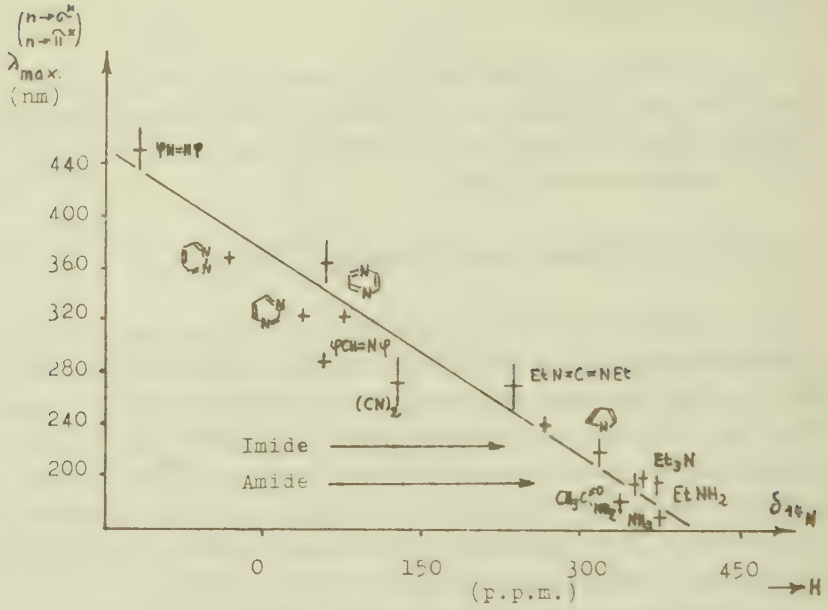
Die chemischen Verschiebungen von ^{14}N-Resonanzen werden durch Vergleich mit einer externen Standardprobe (NO_3^-) gemessen:

$$\delta_{^{14}N} = \frac{H(\text{Probe}) - H(NO_3^-)}{H(NO_3^-)} \cdot 10^6 \qquad H = \text{Magnetische Feldstärke}$$

Da die Genauigkeit der Messung von Verschiebungen breiter Signale nicht gross ist, wird auf Volumen-Suszeptibilitätskorrekturen verzichtet.

Theoretisch muss als Näherung eine lineare Beziehung zwischen der ^{14}N-Verschiebung und der elektronischen Anregungsenergie von $n \rightarrow \sigma^*$ bzw. $n \rightarrow \pi^*$ Uebergängen bestehen (Ramsey-Formel [65]). Die teilweise Gültigkeit dieser Beziehung entnimmt man der Figur II.3.1.. Sie gestattet eine Abschätzung der chemischen Verschiebungen für Heterocyclen, Amine, Nitroverbindungen usw..

Will man innerhalb einer Verbindungsklasse differenzieren, so können gegebenenfalls Reihenfolgen auf Grund von Elektronegativitäten bzw. I-Effekten aufgestellt werden. Die bisher beste Zusammenstellung von ^{14}N-Verschiebungen stammt von D. Herbison-Evans und R.E. Richards [66].



Figur II.3.1.: Lineare Abhängigkeit der ^{14}N-Verschiebung von $\lambda_{max.}$ [66].

In der vorliegenden Arbeit liegt die Problemstellung in der Unterscheidung von Amiden (Eduktstruktur) und Imiden (Produkt- bzw. Intermediatstruktur). Sie muss gemäss Figur II.3.1. möglich sein. Die ^{14}N-Verschiebungen von Amiden betragen durchschnittlich 280 p.p.m. [66]. Für Imide mit den langwelligeren Absorptionsmaxima wird nach der Tabelle II.3.1. eine Verschiebung von 200 bis 250 p.p.m. erwartet. In der Literatur finden sich allerdings nur Daten für zwei cyclische Imide [66].

Unsere Ergebnisse (vergl. Tabelle V.1.14.; Unterkapitel V.1.4.) bestätigen den erwarteten Unterschied von ca. 75 p.p.m. beim Uebergang von der Amid- zur Imid-Resonanz. Die an den Edukten und einigen andern Amiden in Dimethylsulfoxid beobachtete durchschnittliche chemische Verschiebung beträgt ca. 285 p.p.m. (s. Tabelle V.1.14.; Unterkapitel V.1.4.).

Die Verschiebungsunterschiede innerhalb der Amide bzw. Imide können nicht diskutiert werden, da die Linienbreiten der in Dime-

thylsulfoxid ausgemessenen Verbindungen viel zu gross sind. Der Fehler bei der Verschiebungsmessung ist hier etwa gleich gross, wie die Verschiebungsunterschiede bei Verbindungen innerhalb der gleichen Substanzklasse.

II.3.2. ^{17}O-Kernmagnetische Resonanz

Von allen stabilen Sauerstoffkernen besitzt nur der ^{17}O-Kern ein magnetisches Moment (I=5/2). Die natürliche Häufigkeit von ^{17}O-Kernen beträgt aber nur $3{,}7 \cdot 10^{-2}$%. Die Messung von ^{17}O-Kernresonanzspektren ist erst seit einigen Jahren möglich und die Messtechnik wurde von P. Diehl und H.A. Christ [67] entwickelt.

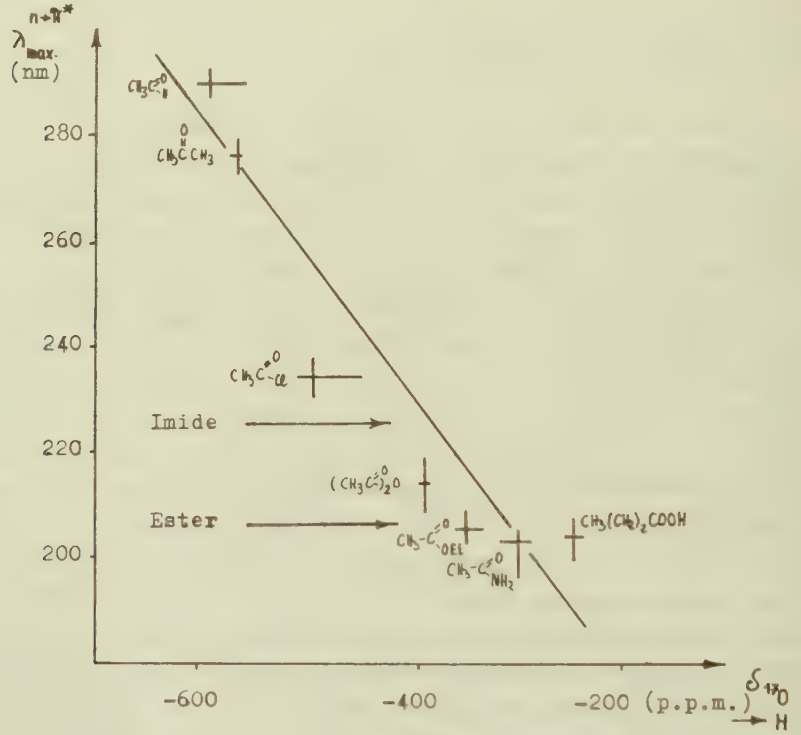
Da auch hier das elektrische Quadrupolmoment des ^{17}O-Atoms mitspielt, gelten für die Linienbreiten der ^{17}O-Resonanzsignale die gleichen Gesetze, wie für die ^{14}N-Resonanz.

Entsprechend können die ^{17}O-Verschiebungen wie bei der ^{14}N-Resonanz grössenordnungsmässig durch den paramagnetischen Beitrag zur Abschirmungskonstante abgeschätzt werden. Die Empfindlichkeit der grossen und von relativ hohen Elektronendichten umgebenen Kerne, wie ^{17}O und ^{14}N, gegenüber Anisotropieeffekten benachbarter Kerne oder Atomgruppen ist lange nicht so gross, wie bei Protonen. Die lineare Abhängigkeit der chemischen Verschiebung von der Anregungsenergie (bzw. $\lambda_{max.}$) kann man anhand der Figur II.3.2. überprüfen. Die Verschiebungsdaten wurden aus der Arbeit von P. Diehl und Mitarbeitern [68] entnommen.

Die bisher einzige Arbeit über die Anwendung der ^{17}O-Resonanz zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen stammt ebenfalls von P. Diehl [69]. Die ^{17}O-Resonanz eignet sich besonders zur Unterscheidung von einfach (O an sp^3 hybr. C-Atom) und doppelt gebundenen (O an sp^2 hybr. C-Atom) Sauerstoffatomen. Die ^{17}O-Verschiebungen von Alkoholen liegen zwischen -80 und 30 p.p.m. ($\delta_{H_2O^{17}}$ = 0 p.p.m.) und diejenigen von Carbonylgruppen zwischen -600 und -200 p.p.m..

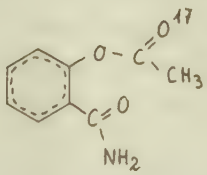
Für Messungen an gelösten Verbindungen kann eine ^{17}O-Anreicherung nicht umgangen werden. Der Grad der Anreicherung hängt ausser

von der Konzentration auch von der Linienbreite des Signals ab. Für die Angabe von Verschiebungen werden keine Volumen-Suszeptibilitätskorrekturen durchgeführt.

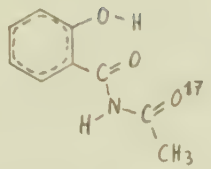


Figur II.3.2.: Beziehung zwischen ^{17}O-Verschiebungen und $\lambda_{max.}$ ($\delta_{H_2O^{17}} = 0$ p.p.m.).

Laut Figur II.3.2. darf beim Uebergang von der Edukt-



zur Produktstruktur



eine Verschiebungsänderung von ca. -100 p.p.m. erwartet werden.

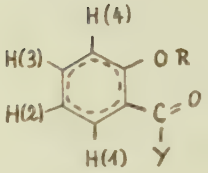
Gegenüber Wasser als externer Referenzverbindung wurde für das angegebene Edukt in Tetrahydrofuran die chemische Verschiebung δ = -271 ± 10 p.p.m. gemessen. Experimentelle Bedingungen wie bei N-Acetylsalicylsäureamid (vergl. Unterkapitel III.3.2.).

II.3.3. Protonenresonanz (^{1}H-n.m.r.)

Auf Grund der Eduktstrukturen stehen die Methylsignale der Acetyl- und N-Methylgruppen, die Amid NH-Signale, sowie die Signale der Benzolprotonen zur Verfügung. Die Verschiebungen der ersteren sind nur wenig strukturabhängig und zeigen überdies eine nur schwer interpretierbare Lösungsmittelabhängigkeit. Sie interessieren deshalb weniger. Die NH-Signale sind breit und die beobachtete chemische Verschiebung ist abhängig von der Konzentration, vom Lösungsmittel und von der Temperatur. Sie enthalten an sich viel Information, bieten aber weniger als die differenzierteren Signale der Benzolprotonen. Es hat sich gezeigt, dass die Analyse dieser letzteren Signale eine erschöpfende Charakterisierung der interessierenden Strukturelemente gewährleistet. Wir beschränken uns deshalb im Folgenden vorwiegend auf die Diskussion und Untersuchung der Zusammenhänge zwischen der chemischen Verschiebung der Benzolprotonen und den Eduktstrukturen. Die Abhängigkeit der Kopplungskonstanten dieser Benzolprotonen-Systeme von der chemischen Struktur wird nicht diskutiert, da die Genauigkeit unserer Spektralanalyse eine solche Korrelation nicht zulässt.

In welcher Weise werden die Verschiebungen der Protonen H(1) bis H(4) durch den Charakter der Substituenten R und Y in einer

Verbindung der Formel



beeinflusst?

Es wurden zur Beantwortung dieser Frage die Spektren einer ganzen Serie von Referenzsubstanzen einer sorgfältigen Analyse unterzogen, indem man zuerst anhand der Kopplungskonstanten Multipletts identifizierte und zugehörige Verschiebungen abschätzte. Anschliessend wurden die Parameter der ersten Näherung in einfacheren Fällen mit Hilfe der Teilspektrenanalyse nach P. Diehl [70 bis 74] und in komplizierteren Fällen (stark gekoppelte 4-Spinsysteme) mit Hilfe eines Computors, unter Verwendung einer abgeänderten Version des Programmes Frequint IV, optimisiert. Die Zuordnung stützte sich auf die Erfahrungen der einfacheren Spektren von Verbindungen vom Salicylsäureamid-Typus (vergl. Unterkapitel III.3.3.).

Es erschien nun interessant, diese Verschiebungsparameter mit den Substituentenkonstanten zu vergleichen, die nach dem Verfahren von P. Diehl [75 bis 77] und G.W. Smith [78] ermittelt wurden. Zu diesem Zweck wurden die Konstanten anhand der Spektren einer Anzahl disubstituierter Benzole in Deuterochloroform bestimmt. Die so ermittelten Daten für o-, m- und p-Protonen sind in Tabelle II.3.3.1. zusammengestellt.

Substituent	S_o	S_p	S_m
OH	49 ± 6	15 ± 3	45 ± 6
O [1)]	115 ± 16	60 ± 10	100 ± 20
$OCH_2C_6H_5$	39 ± 6	6 ± 3	
$OCOCH_3$	28 ± 6	4 ± 3	13 ± 5

[1)] Bestimmung in Deuterodimethylsulfoxid

Substituent	S_o	S_p	S_m
$COCH_3$	-62 ± 9	-10 ± 4	-20 ± 6
COH	-57 ± 9	-11 ± 4	-23 ± 6
$CONH_2$	-55 ± 9	-13 ± 4	-15 ± 5
$CONHCH_3$	-52 ± 8	-10 ± 4	-12 ± 4
$CON(CH_3)_2$	-21 ± 6	- 9 ± 4	- 5 ± 4
$CONHCOCH_3$	-69 ± 10	-16 ± 6	-18 ± 7

Tabelle II.3.3.1.: Substituenteneffekte bezogen auf Benzol in meta- und para-substituierten Benzolderivaten.
Einheit: 1 p.p.h.m.
Positives Vorzeichen bedeutet Verschiebung nach höherem Feld.
Konzentration: 5 Mol-% in Deuterochloroform.

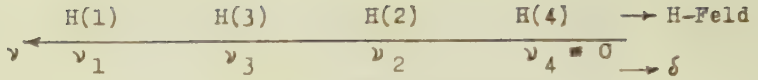
Versucht man nun diese Konstanten mit den erwähnten, optimisierten Verschiebungsparametern zu korrelieren, so gelingt dies nicht. Dies war wie schon P. Diehl hervorgehoben hat, mehr oder weniger vorauszusehen, da 1,2-ständige Substituenten sich gegenseitig stören und deren statistische Gewichte nicht konstant bleiben. Dies bedeutet indessen nicht, dass das Additivitätsprinzip der Substituenteneffekte aufgehoben ist. In der Tat lässt sich das Benzolprotonenspektrum bei geschickt gewählter Differenzbildung durch folgende Parameter beschreiben:

δ_3 : Chemische Verschiebung von H(3) relativ zu Tetramethylsilan[1]; Einheit: 1 p.p.m.

$\Delta\nu_{13} = \nu_1 - \nu_3$
$\Delta\nu_{32} = \nu_3 - \nu_2$
$\Delta\nu_{24} = \nu_2 - \nu_4$

ν_i : interne Resonanzfrequenzen; Einheit 1 Hz (bezogen auf eine fixierte Frequenz von 60 MHz); positives Vorzeichen bedeutet Verschiebung nach tieferem Feld:

[1] Die chemischen Verschiebungen δ_i in dieser Arbeit sind stets auf Tetramethylsilan bezogen, falls keine andere Referenzverbindung angegeben wird.



Für das Proton i, dessen Resonanz beim höchsten Feld beobachtet wird, gilt: $\nu_i \equiv 0$.

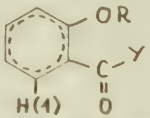
Die Frequenzdifferenzen $\Delta\nu$ enthalten die folgenden Substituenteneffekte:

$$\frac{\Delta\nu_{32}}{0,60} = S_{p,COY} + S_{m,OR} - S_{m,COY} - S_{p,OR} \qquad (3.1)$$

$$\frac{\Delta\nu_{13}}{0,60} = S_{o,COY} - S_{p,COY} \qquad (3.2)$$

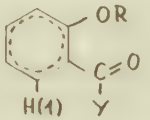
$$\frac{\Delta\nu_{24}}{0,60} = S_{p,OR} - S_{o,OR} \qquad (3.3)$$

Wenn nun die Additivität dieser unbekannten Substituenteneffekte gilt, so muss die Differenz $\Delta\nu_{24}$ für einen gegebenen Substituenten OR immer ungefähr den gleichen Betrag, unabhängig vom Substituenten COY, ergeben. Der Betrag $\Delta\nu_{13}$ muss abhängig sein von der Stellung der CO-Gruppe gegenüber dem Proton H(1). Er sollte wegen der Wirkung des Anisotropieeffektes für folgende Strukturen bzw. Konformationen am grössten sein:



I

Die kleinsten Beträge der Differenzen $\Delta\nu_{13}$ würde man für die angegebenen Strukturen bzw. Konformationen II erwarten:



II

Beträge, die zwischen diesen beiden Grenzfällen liegen, können durch die Wirkung der rotierenden COY-Gruppe bedingt sein, wobei der Beitrag der einen Struktur oder anderen Konformation überwiegen kann. In diesem Darstellungsverfahren müssen wegen der Betrachtung von Differenzen die internen Verschiebungen nicht auf die Verschiebung von Benzol als Nullpunkt bezogen werden. Die Gültigkeit

der Additivität folgt aus der Tabelle II.3.2.. Da die internen Benzolprotonenfrequenzen auf mindestens ± 0,5 Hz genau bestimmt wurden, folgt für die angegebenen Differenzwerte ein maximaler Fehler von ± 1 Hz. Die Messungen erfolgten in 0,3 bis 0,1 molaren Lösungen und die Konzentrationsabhängigkeit der Benzolprotonenverschiebungen δ waren im allgemeinen kleiner als 0,1 p.p.m..

Verbindung	Lösungsmittel	δ_3 (p.p.m.)	$\Delta\nu_{13}$ (Hz)	$\Delta\nu_{32}$ (Hz)	$\Delta\nu_{24}$ (Hz)
Salicylsäuremethylester	$(CD_3)_2SO$	-7,62	15,4	35,7	-3,8
Salicylsäureamid	$CDCl_3$	-7,43	-2,9	33,8	-8,6
	$(CD_3)_2SO$	-7,47	27,9	32,7	-2,3
Salicylsäuremethylamid	$CDCl_3$	-7,35	2,3	33,3	-9,1
	$(CD_3)_2SO$	-7,44	26,5	31,3	-2,1
Salicylsäuredimethylamid	$CDCl_3$	-7,32	0,2	28,4	-9,1
	$(CD_3)_2SO$	-7,28	-5,3	23,1	-3,2
N-Acetylsalicylsäureamid	$CDCl_3$	-7,50	9,9	33,0	-5,9
	$(CD_3)_2SO$	-7,45	28,0	28,9	-3,8
2-Methyl-3,4-dihydro-1,3,2-benzoxazinon (4)	$CDCl_3$	-7,46	30,5	21,8	7,6
	$(CD_3)_2SO$	-7,56	18,4	23,2	6,3
O-Methylsalicylsäureamid	$CDCl_3$	-7,50	45,2	24,1	5,4
O-Methylsalicylsäuremethylamid	$CDCl_3$	-7,46	48,0	21,7	5,8
	$(CD_3)_2SO$	-7,48	20,0	21,5	-5,5
O-Methyl-N-acetylsalicylsäureamid	$CDCl_3$	-7,60	35,7	27,8	5,2
O-Methyl-N-acetylsalicylsäuremethylamid	$CDCl_3$	-7,30	-8,4	38,8	8,5

Verbindung	Lösungsmittel	δ_3 (p.p.m.)	$\Delta\nu_{13}$ (Hz)	$\Delta\nu_{32}$ (Hz)	$\Delta\nu_{24}$ (Hz)
O-Acetylsalicylsäureamid	$CDCl_3$	-7,49	20	12	9,5
	$(CD_3)_2SO$	-7,57	18,3	11,4	9,3
O-Acetylsalicylsäuremethylamid	$CDCl_3$	-7,40	12,9	12,3	7,7
	$(CD_3)_2SO$	-7,53	5,5	11,1	8,8
O,N-Diacetylsalicylsäureamid	$CDCl_3$	-7,47	15,7	13,1	10,1
O-Acetyl-o-hydroxiacetophenon	$(CD_3)_2SO$	-7,66	15,7	14,4	10,9

Tabelle II.3.3.2.: Darstellung der Benzolprotonenspektren zum modifizierten Additivitätsverfahren der Substituenteneffekte. (60 MHz).

Die Konstanz des Differenzenterms $\Delta\nu_{24}$ ist für jeden der drei vorkommenden Substituenten in beiden Lösungsmitteln relativ gut erfüllt:

$-OCH_3$ $\quad \Delta\nu_{24} = 6,8 \pm 1,7$ Hz
$-OCOCH_3$ $\quad \Delta\nu_{24} = 8,8 \pm 1$ Hz
} unabhängig vom Lösungsmittel!

$-OH$ $\quad (\Delta\nu_{24})_{CDCl_3} = -7,6 \pm 1,6$ Hz $\quad (\Delta\nu_{24})_{(CD_3)_2SO} = -3,2 \pm 1$Hz

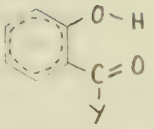
Für den Substituenten R = OH gilt nicht in jedem Lösungsmittel der gleiche Betrag, da die Dissoziationskonstanten im polaren Dimethylsulfoxid grösser sind als in Chloroform (vergl. z.B. Tabelle V.1.3. im experimentellen Teil) und eine partielle Ionisierung oder Konformationsänderung des Phenols den Differenzbetrag $\Delta\nu_{24}$ offenbar beeinflusst.

Die Differenzen $\Delta\nu_{32}$ zeigen ebenfalls eine charakteristische Abhängigkeit von den verschiedenen Substituenten.

Bei Verbindungen, welche nach den IR-Untersuchungen (Unterkapitel III.2.) und nach den Halbwertsbreiten der OH-Resonanzsignale (^{1}H-n.m.r.) in Chloroform[1)] intramolekulare Wasserstoffbrücken

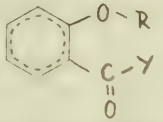
[1)] Solche Wasserstoffbrücken können auch anhand von "long rang" Kopplungen bei Salicylaldehyd, Salicylsäuremethylester und O-Hydroxiacetophenon nachgewiesen werden (eigene unveröffentlichte Arbeiten).

aufweisen, gilt:



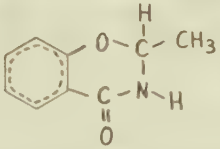
$\Delta\nu_{13} = 4 \pm 6$ Hz

Die Konformation



$\Delta\nu_{13} = 34 \pm 14$ Hz

liegt sicher im 2-Methyl-3,4-dihydro-1,3,2-benzoxazinon(4)



vor. Die experimentell aufgefundene Beziehung zwischen $\Delta\nu_{13}$ und der Stellung der Carbonyl-Gruppe steht mit der vorausgesagten Wirkung des Anisotropieeffektes im Einklang.

Im nachfolgenden werden wir von dieser einfachen Möglichkeit zur Konformationsbestimmung Gebrauch machen.

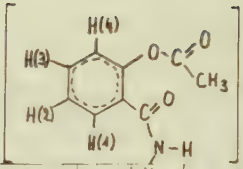
Es folgt nun die Darstellung und Diskussion der Benzolprotonen-Teilspektren von O-Acetylsalicylsäureamid und -methylamid unter verschiedenen experimentellen Bedingungen. Es handelt sich wie wir sehen werden um Spektren vom ABCD-Typus. Jedem Spektrum wird eine in eckige Klammern gesetzte Formel beigegeben, welche die durchschnittlich vorliegende Konformation der Carbonamid-Gruppe und gegebenenfalls jene des unsubstituierten Hydroxyls wiedergibt.

Die Aufnahmen erfolgten in 0,1 bis 0,3 molaren Lösungen mit den Varian A 60[1)] und HA 100[2)] Spektrometern. Die Referenzverbindungen

1) Die Aufnahmen erfolgten in Zusammenarbeit mit Herrn K. Aegerter, Spektrallabor des Organischen Institutes, Basel.

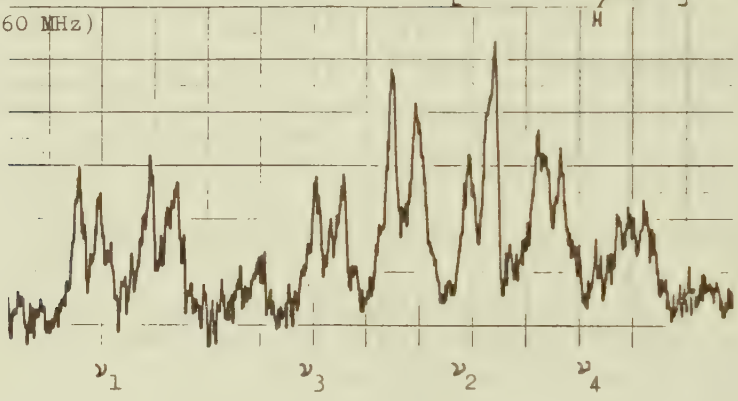
2) Die Aufnahmen von Spektren mit dem Gerät HA 100 erfolgten in Zusammenarbeit mit den Herren Dr. G. Englert, P. Casagrande (Hoffmann-La Roche, Basel) und Dr. H. Fritz (I. R. Geigy, Basel).

O-Acetylsalicylsäureamid
(Deuterochloroform)



av

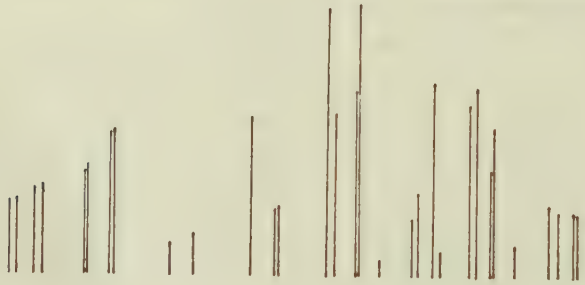
Experimentelles Spektrum
(60 MHz)



H

10 Hz

Theoretisches Spektrum
(ABCD)

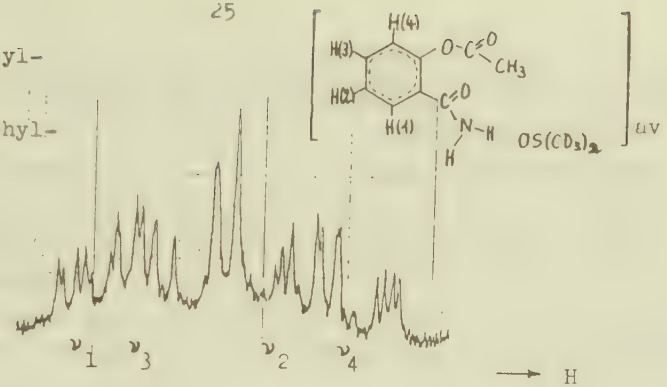


Parameter:

ν_4= 0 Hz	J_{12}=7,5±0,2 Hz	δ_4=-7,17±0,03 p.p.m.
ν_2= 9,5±0,5 Hz	J_{13}=1,8±0,2 Hz	δ_2=-7,29±0,03 p.p.m.
ν_3=21,5±0,5 Hz	$\lvert J_{14}\rvert$=0,4±0,2 Hz	δ_3=-7,49±0,03 p.p.m.
ν_1=41,5±0,5 Hz	J_{23}=7,5±0,2 Hz	δ_1=-7,82±0,03 p.p.m.
	J_{24}=1,2±0,2 Hz	
	J_{34}=8,4±0,2 Hz	

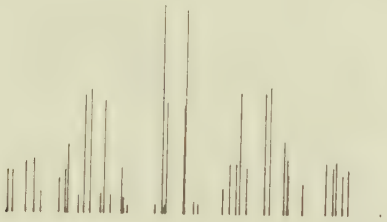
^{1}H-n.m.r. No. 1

O-Acetylsalicyl-
säureamid
(Deuterodimethyl-
sulfoxid

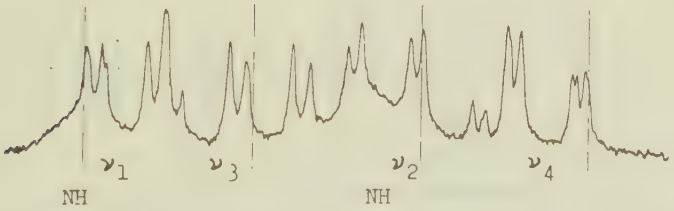


Experimentelles Spektrum
(60 MHz)

10 Hz



Theoretisches Spektrum
(ABCD)



Experimentelles Spektrum (100 MHz)

10 Hz

Theoret.
Spektrum
(ABCD)

^{1}H-n.m.r.
No. 2

Parameter zu den Spektren ^{1}H-n.m.r. No. 2 und 4:

O-Acetylsalicylsäureamid (^{1}H-n.m.r. No. 2)

(Deuterodimethylsulfoxid)

Parameter:

ν_4 = 0 Hz	(Gleiche Kopp-		δ_4 = - 7,23 ± 0,03 p.p.m.
ν_2 = 9,3 ± 0,5 Hz	lungskonstanten		δ_2 = - 7,38 ± 0,03 p.p.m.
ν_3 =20,7 ± 0,5 Hz	wie im 100 MHz-		δ_3 = - 7,57 ± 0,03 p.p.m.
ν_1 =29,0 ± 0,5 Hz	Spektrum)		δ_1 = - 7,71 ± 0,03 p.p.m.
(60 MHz)			

(^{1}H-n.m.r. No. 2)

Deuterodimethylsulfoxid)

Parameter:

ν_4 = 0 Hz	J_{12} = 7,7 ± 0,2 Hz		δ_4 = - 7,172±0,008 p.p.m.
ν_2 =16,2 ± 0,3 Hz	J_{13} = 1,7 ± 0,2 Hz		δ_2 = - 7,334±0,008 p.p.m.
ν_3 =35,4 ± 0,3 Hz	$\lvert J_{14}\rvert$ = 0,3 ± 0,2 Hz		δ_3 = - 7,526±0,008 p.p.m.
ν_1 =49,2 ± 0,3 Hz	J_{23} = 7,4 ± 0,2 Hz		δ_1 = - 7,664±0,008 p.p.m.
(100 MHz)	J_{24} = 1,2 ± 0,2 Hz		
	J_{34} = 8,1 ± 0,2 Hz		

Lock Signal: 3-(Trimethylsilyl)-propansulfonsäure-Natriumsalz.

O-Acetylsalicylsäuremethylamid (^{1}H-n.m.r. No. 4)

(Deuterodimethylsulfoxid)

Parameter:

ν_4 = 0 Hz	(Gleiche Kopp-		δ_4 = - 7,20 ± 0,03 p.p.m.
ν_2 = 8,8 ± 0,5 Hz	lungskonstanten		δ_2 = - 7,34 ± 0,03 p.p.m.
ν_3 =19,9 ± 0,5 Hz	wie im 100 MHz-		δ_3 = - 7,53 ± 0,03 p.p.m.
ν_1 =25,4 ± 0,5 Hz	Spektrum)		δ_1 = - 7,62 ± 0,03 p.p.m.
(60 MHz)			

O-Acetylsalicylsäuremethylamid (^{1}H-n.m.r. No. 4)

(Deuterodimethylsulfoxid)

Parameter:

ν_4 = 0 Hz	J_{12} = 7,7 ± 0,2 Hz		δ_4 = - 7,182±0,005 p.p.m.
ν_2 =15,3 ± 0,3 Hz	J_{13} = 1,8 ± 0,2 Hz		δ_2 = - 7,335±0,005 p.p.m.
ν_3 =33,6 ± 0,3 Hz	$\lvert J_{14}\rvert$ = 0,3 ± 0,2 Hz		δ_3 = - 7,518±0,005 p.p.m.
ν_1 =41,8 ± 0,3 Hz	J_{23} = 7,4 ± 0,2 Hz		δ_1 = - 7,600±0,005 p.p.m.
(100 MHz)	J_{24} = 1,2 ± 0,2 Hz		
	J_{34} = 8,1 ± 0,2 Hz		

Lock Signal: 3-(Trimethylsilyl)-propansulfonsäure-Natriumsalz.

zur Messung der chemischen Verschiebung werden nur angegeben, wenn als interne Referenzverbindung nicht Tetramethylsilan verwendet wurde.

Man beachte die Konformationsformel zum Spektrum ^{1}H-n.m.r.No.2: Eine Koordination mit dem Lösungsmittel Deuterodimethylsulfoxid ist dem Auftreten von zwei deutlich verschiedenen NH-Resonanzsignale im 100 MHz-Spektrum zu entnehmen.

Man beachte weiter die Verkleinerung der Differenz $\Delta\nu_{13}$, welche beim Lösungsmittel-Wechsel von Deuterochloroform zu Deuterodimethylsulfoxid eintritt:

Sie kann als Aenderung des Anisotropieeffektes der CO-Gruppe infolge einer Lösungsmittelassoziation oder einer Polarisations- bzw. Konformationsänderung interpretiert werden.

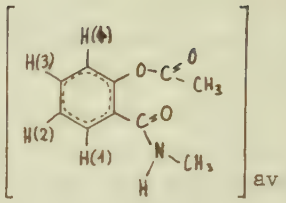
Einen ähnlichen Lösungsmitteleffekt beobachtet man in den nachstehenden Spektren ^{1}H-n.m.r. No.3 und 4 von O-Acetylsalicylsäuremethylamid.

Ferner stellt man beim Vergleich der Spektren des O-Acetylsalicylsäureamides mit denjenigen des -methylamides fest, dass der Anisotropieeffekt der CO-Gruppe auf das Benzolproton H(1) abnimmt. Wie erinnerlich beeinflusst die Methylierung des Amid-Stickstoffs auch die UV.-Absorption (Unterkapitel II.1.). Hier wie dort liegt es nahe, an eine sterische Ursache zu denken.

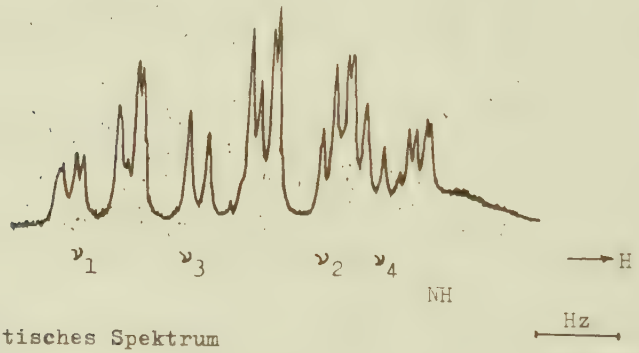
Im Hinblick auf die spektroskopische Unterscheidung von Edukt-, Produkt- undIntermediatstruktur kann zusammenfassend festgestellt werden:

O-Acylsalicylsäureamide zeigen ein einheitliches Verhalten anhand der ^{14}N-, ^{17}O- und ^{1}H-n.m.r.-Spektren. In bezug auf die eingehend untersuchten, typischen ABCD-Benzolprotonenspektren ($\Delta\nu_{ij} \approx J_{ij}$) fällt auf, dass die durch Lösungsmittel- und Substituenteneinflüsse bedingten Aenderungen auf die chemischen Verschiebungen und Beträge der Kopplungskonstanten klein sind.

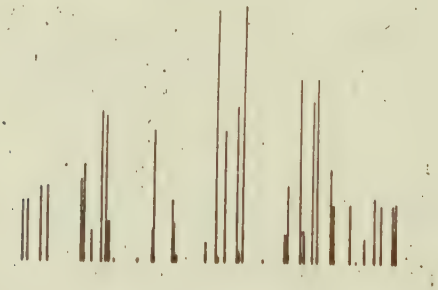
O-Acetylsalicylsäuremethylamid
(Deuterochloroform)



Experimentelles Spektrum
(60 MHz)



Theoretisches Spektrum
(ABCD)

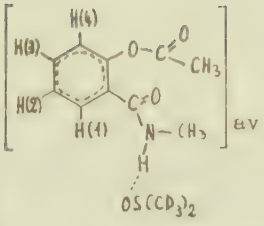


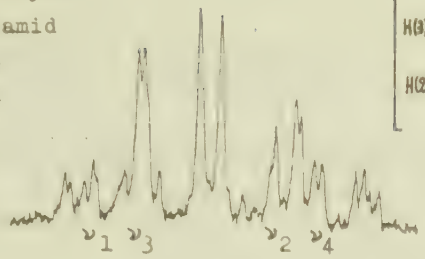
Parameter:

ν_4= 0 Hz	J_{12}=7,8±0,2 Hz	δ_4=-7,07±0,03 p.p.m.
ν_2= 7,7±0,3 Hz	J_{13}=1,8±0,2 Hz	δ_2=-7,20±0,03 p.p.m.
ν_3=20,0±0,3 Hz	$\lvert J_{14}\rvert$=0,3±0,2 Hz	δ_3=-7,40±0,03 p.p.m.
ν_1=32,9±0,3 Hz	J_{23}=7,4±0,2 Hz	δ_1=-7,62±0,03 p.p.m.
	J_{24}=1,2±0,2 Hz	
	J_{34}=8,1±0,2 Hz	

^{1}H-n.m.r. No. 3

O-Acetylsalicyl-
säuremethylamid
(Deuterodi-
methylsulf-
oxid)



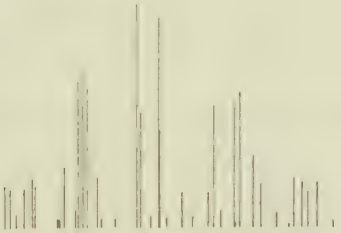


H

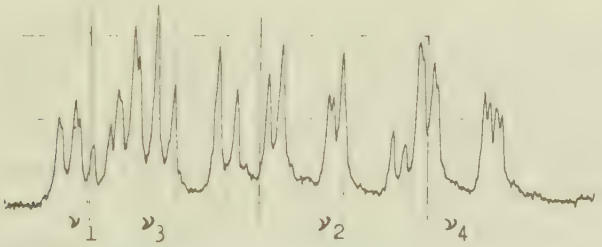
Experimentelles Spektrum
(60 MHz)

10 Hz

Theoret.
Spektrum
(ABCD)

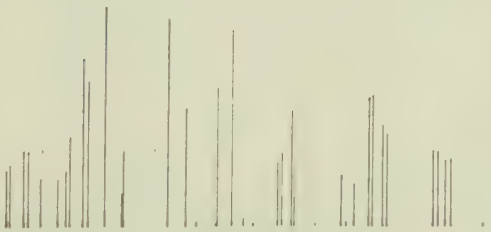


Experimentelles Spektrum
(100 MHz)



10 Hz

Theoret.
Spektrum
(ABCD)

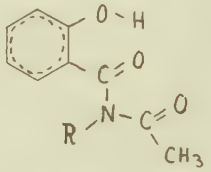


^{1}H-n.m.r.
No. 4

III. Kapitel

PRODUKTSTRUKTUR

Die Produkte der Acylwanderung nach J. Mc Connan und A.W. Titherley entsprechen der Formel



R = H, CH_3

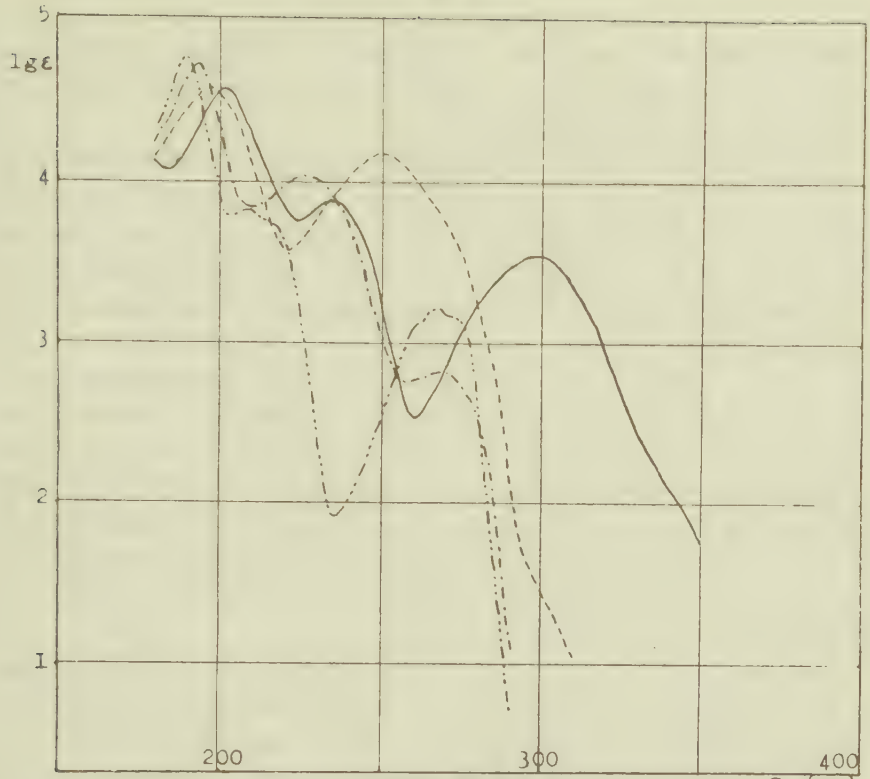
Das Produkt N-Acetylsalicylsäuremethylamid (R = CH_3) konnte bis jetzt weder isoliert, noch in Lösung beobachtet werden. Seine ev. Existenz soll erst im Laufe des IV. Kapitels diskutiert werden.

Die Diskussion der Eigenschaften obiger Strukturen anhand einiger ausgewählter Modellverbindungen erfolgt in derselben Reihenfolge, wie im II. Kapitel.

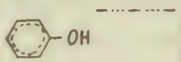
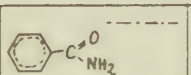
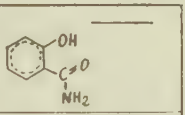
III.1. UV.-Spektren

W. Schneider [22] hat in seiner Dissertation bereits mit der Untersuchung der UV.-spektroskopischen Eigenschaften von N-Acetylsalicylsäureamiden, unter Heranziehung von Salicylsäureamidderivaten als Modellverbindungen, begonnen und auf die Unterschiede gegenüber den Edukten hingewiesen.

Ein Vergleich der Spektren von O- und N-Acylsalicylsäureamiden erfolgt am besten im Lösungsmittel Chloroform bzw. Methylenchlorid, da hier einerseits keine Acylwanderungen und andererseits bei den Phenolen keine Dissoziationseffekte (Gültigkeit des Lambert-Beer'schen Gesetzes) zu beobachten sind. Die Daten über die langwelligsten Absorptionsbanden wurden in der Tabelle V.1.4. des experimentellen Teils zusammengefasst. Man stellt fest, dass z.B. im Falle der Acetylsalicylsäureamide die Absorptionsmaxima des N-Acetyl-Isomeren bathochrom verschoben und die Extinktionskoeffizienten grösser sind, als beim O-Acetyl-Isomeren. Wie kann man nun diese



Fern-UV No. 4

			
Phenol (D_2O)	Benzamid (D_2O)	p-Hydroxi-benzamid (D_2O)	Salicylsäu-reamid (D_2O)
λ_{max} lgε	λ_{max} lgε	λ_{max} lgε	λ_{max} lgε
188,5 4,77 209,5 3,83 (216 3,76 (263 3,13) 269 3,21 (275 3,14)	193,5 4,71 225 4,03 268 2,82	197 4,57 250 4,17 (305 1,26)	201 4,58 234 3,88 297 3,53 (340 2,12)
c:1036,8 mg/l	c: 483,2 mg/l	c: 906 mg/l	c: 126 mg/l

Unterschiede erklären? Dies soll anhand der Spektren im Lösungsmittel D_2O versucht werden, jedoch nur unter Berücksichtigung der langwelligsten Absorptionsbande:

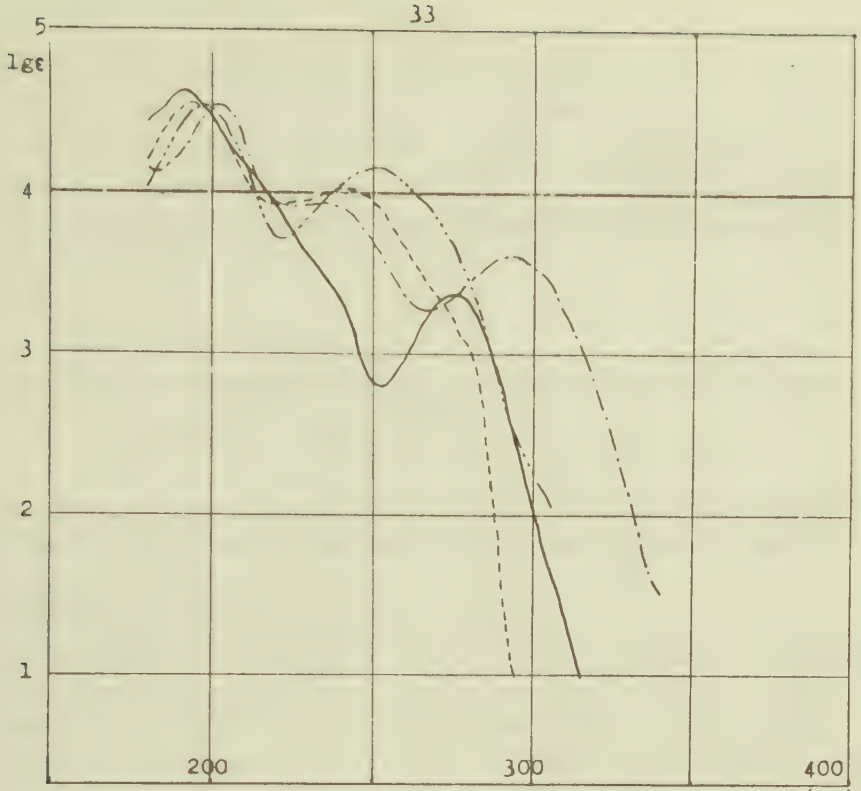
Die spektrale Aenderung, welche bei der Einführung eines Hydroxyls z. B. in para-Stellung von Benzamid, im Gegensatz zum aus sterischen Gründen unwirksamen Acetoxi-Teilchromophor, auftritt, wurde bereits im Unterkapitel II.1. erwähnt. Bei der Anregung von ortho- bzw. para-disubstituierten Benzolderivaten mit einem + M- und einem - M-Substituenten, wie z.B. p-Hydroxibenzamidderivaten, müssen nach S. Nagakura [79, 80] intramolekulare "charge-transfer" Prozesse auftreten. Die Energie dieser angeregten Zustände wird durch Beimischung chinoider Strukturen erniedrigt. Das Auftreten einer relativ langwelligen Absorption bei unserer Produktstruktur und bei den entsprechenden Modellverbindungen ist deshalb nicht erstaunlich. Im Spektrum von p-Hydroxibenzamid in D_2O (Fern UV. No. 4) fällt ferner eine wenig intensive Absorptionsbande bei der Wellenlänge ca. 305 nm auf.

Aus der Lösungsmittel- und pH-Abhängigkeit des Extinktionskoeffizienten dieser Bande folgt, dass es sich dabei um die entsprechende Phenolatabsorption handelt (vergl. Tabelle III.1.1.).

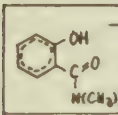
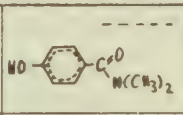
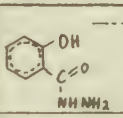
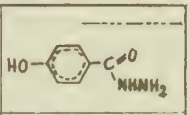
Beim Vergleich des Spektrums von p-Hydroxibenzamid mit demjenigen von Salicylsäureamid (Fern UV. No. 4) beobachtet man eine bathochrome Verschiebung der langwelligsten Phenol-Absorptionsbande von 250 nm (p-Verbindung) nach 297 nm (o-Verbindung), d.h. um 47nm. Wie aus der Lösungsmittelabhängigkeit dieser Absorptionsbanden und aus dem Vergleich mit den Spektren entsprechender O-Methylderivate hervorgeht, beruht diese für Salicylsäureamidderivate charakteristische, zusätzliche Stabilisierung nicht auf der eventuellen Existenz einer intramolekularen Wasserstoffbrücke; sie wird vielmehr durch die ortho-Stellung der Substituenten bestimmt.

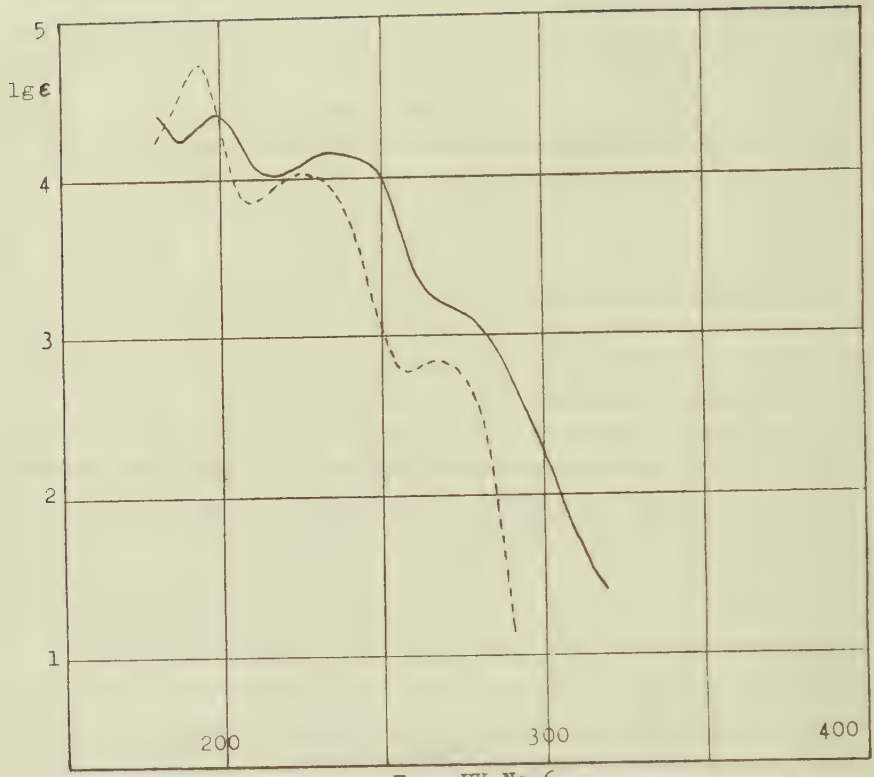
Die ebenfalls beobachtbare Phenolatabsorption (bei der Wellenlänge ca. 340 nm) ist ausgeprägter, da Salicylsäureamid nach unseren potentiometrischen Messungen sauer ist, als p-Hydroxibenzamid (vergl. Tabelle V.1.1. des experimentellen Teils).

Die anhand von Stereomodellen erwartete sterische Resonanzhinderung bei ortho- und para-Hydroxibenzoesäuredimethylamid kommt in

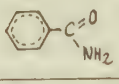
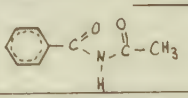


Fern-UV No. 5

			
Salicylsäure-dimethylamid (D_2O)	p-Hydroxibenzoesäuredimethylamid (D_2O)	Salicylsäurehydrazid (D_2O)	p-Hydroxibenzoesäurehydrazid (D_2O)
λ_{max} lgε	λ_{max} lgε	λ_{max} lgε	λ_{max} lgε
191 4,64	194 4,57	201,5 4,55	197 4,54
(215 4,09)	241 4,02	235,5 3,93	249,5 4,17
(235 3,49)	(272 3,30)	294 3,61	
276 3,37	(280 3,04)		
c: 802,4 mg/l	c: 343,6 mg/l	c: 396,0 mg/l	c: 309,8 mg/l



Fern-UV No.6

Benzamid (D_2O)		N-Acetylbenzamid (D_2O)	
-----		———	
			
λ_{max}	lgε	λ_{max}	lgε
193,5	4,71	199	4,42
225	4,03	236	4,17
268	2,82	(243	4,15)
		(275	3,15)
c: 483,2 mg/l		c: 300 mg/l	

den Spektren tatsächlich zum Ausdruck (Fern UV. No. 5).

In der Zusammenstellung Fern UV. No. 6 kann das Spektrum von Benzamid mit demjenigen von N-Acetylbenzamid verglichen werden. Um die bathochrome Verschiebung der Absorptionsmaxima von N-Acetylbenzamid erklären zu können, muss man eine Beteiligung des Acetylteilchromophors B über den "Konjugationsvermittler" Y = NH annehmen:

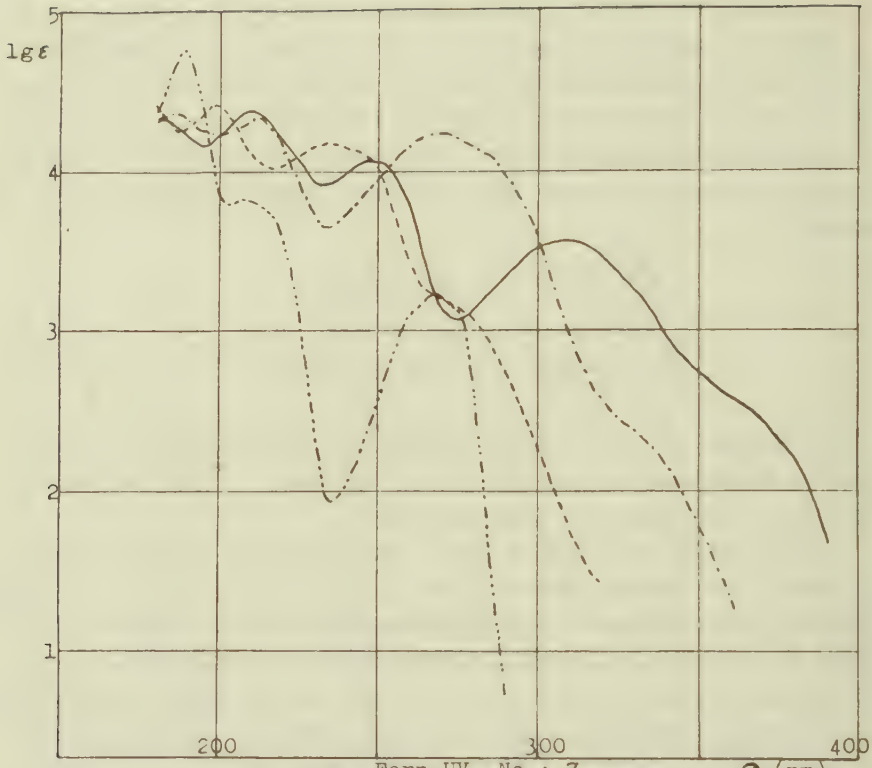
Teilchromophor A — Teilchromophor B

Die daraus resultierende Stabilisierung des angeregten Zustandes, im Vergleich zu demjenigen von Benzamid, dürfte die bathochrome Verschiebung von 7 nm erklären.

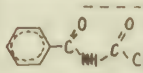
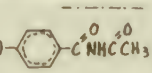
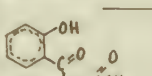
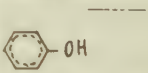
Entsprechend dieser Beobachtung würde man als Folge der N-Acetylierung von Salicylsäureamid ebenfalls eine bathochrome Verschiebung des entsprechenden Absorptionsmaximums um ca. 7 nm erwarten. Diese Vermutung wird durch das Experiment bestätigt (man vergl. die Spektren Fern-UV. No. 4 und 7). Man beachte ferner die ausgeprägte Phenolatabsorption bei N-Acetyl-p-hydroxibenzamid in der Zusammenstellung Fern-UV. No. 7. Die pH- und Konzentrationsabhängigkeit der Absorption von N-Acetylsalicylsäureamid bei der Wellenlänge ca. 360 nm deutet ebenfalls auf eine partielle Dissoziation des phenolischen Hydroxyls; in den Lösungsmitteln Chloroform und Methylenchlorid wird die entsprechende Bande nicht beobachtet. Die spektralphotometrisch bestimmten Dissoziationskonstanten sind vergleichbar mit den potentiometrisch gemessenen (Tabelle V.1.3. des experimentellen Teils).

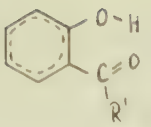
Angaben über die Lösungsmittelabhängigkeit der Dissoziationskonstanten finden sich ebenfalls im experimentellen Teil (Tabelle V.1.3.).

Zusammenfassend können nun noch die relativen Wirkungen der Substituenten R' in ortho-substituierten Phenolen



Fern-UV. No.: 7

N-Acetyl-benzamid (D_2O)	N-Acetyl-p-hydroxi-benzamid (D_2O)	N-Acetylsalicylsäure-amid (D_2O)	Phenol (D_2O)
			
$\lambda_{max.}$ lgε	$\lambda_{max.}$ lgε	$\lambda_{max.}$ lgε	$\lambda_{max.}$ lgε
199 4,42	186 4,36	182,5 4,32	183,5 4,77
236 4,17	213 4,33	209,5 4,38	209,5 3,83
(243 4,15)	269 4,22	247,5 4,07	(263 3,13)
(275 3,15)	(330 2,36)	307 3,55	269 3,21
		(360 2,60)	(275 3,14)
c: 300 mg/l	c: 468 mg/l	c: 150 mg/l	c:1036,8 mg/l



auf die Lage der langwelligsten Phenolabsorption angegeben werden:

$$\begin{matrix} NHCH_3 & & NH_2 \\ NHNH_2 & < & NHCH_2CONH_2 \\ & & NHCH_2COOCH_2CH_3 \end{matrix} < OCH_3 < NHCOCH_3 < CH_3 < H$$

Eine Diskussion des Spektrums von N-Acetylsalicylsäureamid anhand von Modellverbindungen wäre unvollständig, wenn nicht auch die spektroskopischen Eigenschaften der Phenolatsalze unserer Modelle berücksichtigt würden.

In den UV.-Spektren von Salicylsäureamid, Salicylsäuremethylamid, sowie Salicylaldehyd in Chloroform mit einem Zusatz von 1 bis 5 äquivalenten Triäthylamin kann man keine Aenderung gegenüber den Spektren ohne Basenzusatz feststellen. Würde unter den genannten Bedingungen eine partielle Ionisierung des phenolischen Hydroxyls auftreten, so hätte sich dieser Effekt im Spektrum äussern müssen. Dies folgt aus der nachstehenden Betrachtung an Natriumsalzen in 95 % Aethanol.

Die bathochromen Verschiebungen $\Delta\lambda$ der langwelligsten Absorptionsbanden, welche bei der Ionisierung von Phenolderivaten zu den entsprechenden Phenolaten auftreten, sind der Tabelle III.1.1. zu entnehmen.

Verbindung	λ max. (95%Aethanol) (nm)	λ max. (95%Aethanol + 1Aeq.NaOH) (nm)	$\Delta\lambda$ (nm)
Phenol	273	286	13 ± 5
p-Hydroxibenzamid	253	299	46 ± 5
Salicylsäureamid	304	333	29 ± 5
Salicylsäuremethylamid	303	329	26 ± 5
Salicylsäuredimethylamid	283	309	26 ± 5

Verbindung	(95%Aethanol) (nm)	(95%Aethanol + 1Aeq.NaOH) (nm)	$\Delta\lambda$ (nm)
Salicoylglycinamid	303	332	29 ± 5
N-Acetyl-p-hydroxibenzamid	273	326	53 ± 5
Salicylsäuremethylester	308	339	31 ± 5
o-Hydroxiacetophenon	327	369	42 ± 5
Salicylaldehyd	329	381	52 ± 5

Tabelle III.1.1.: $\lambda_{max.}$ von Phenolen und Natriumphenolaten in 95% Aethanol bei 25°C. (Spektrometer: Beckmann DB).

Die grössten $\Delta\lambda$ treten bei para-substituierten Verbindungen mit linearen, relativ ausgedehnten Konjugationssystemen auf. Eine erhebliche Stabilisierung des angeregten Zustandes der Phenolate durch Beiträge von chinoiden Strukturen ist aber auch bei orthosubstituierten Verbindungen mit sehr wirksamen +M-Substituenten, wie -CHO, $-C\leq^{O}_{CH_3}$ zu beobachten.

Zusammenfassend lässt sich mit W. Schneider sagen, dass N-Acylsalicylsäureamidderivate und geeignete Modellverbindungen einheitliche Spektren mit charakteristischen Lagen der ausgeprägten Absorptionsmaxima zeigen. Die Selbstdissoziation dieser Verbindungen kommt im Spektrum ebenfalls zum Ausdruck und kann anhand der Lösungsmittelzusammensetzung und der Wirkung verschiedener Substituenten auf die Acidität des phenolischen Hydroxyls verstanden werden. Die sterischen Effekte sind hier weniger stark ausgeprägt, als bei den isomeren O-Acylderivaten.

III.2. IR.-Spektren

W. Schneider [22] wies bereits auf die IR.-spektroskopische Unterscheidbarkeit von Edukt- und Produktstrukturen hin: Die Phenylester - Carbonylschwingungen beobachtet man bei grösseren Wellenzahlen, als die Imidbanden.

Die Streckschwingungen ν_{OH} und ν_{NH}, sowie die Imidcarbonylbanden von N-Acetylsalicylsäureamid sollen nun hier genauer untersucht und beschrieben werden und zwar unter besonderer Berücksichtigung einerseits der Molekül-Konformation und -Assoziation, andererseits der Zuordnung der Imidcarbonylbanden.

Die gemessenen Wellenzahlen der erwähnten Schwingungen von N-Acetylsalicylsäureamid im Lösungsmittel Chloroform lauten:

$\nu_{OH}(cm^{-1})$	$\nu_{NH}(cm^{-1})$	Imid-CO(cm^{-1})
ca. 3200 (b,assoz.)	3420 (m)	1715 (s) 1662 (s)

Wir widmen unsere Aufmerksamkeit zuerst den NH- und OH-Streckschwingungen. Auf Grund der Molekülstruktur würde man in unpolaren Lösungsmitteln eine Molekülkonformation mit einer intramolekularen Wasserstoffbrücke zwischen dem phenolischen Hydroxyl und dem Sauerstoffatom der Carbonamidgruppe erwarten. Die Ergebnisse der Untersuchungen zu dieser Annahme lauten:

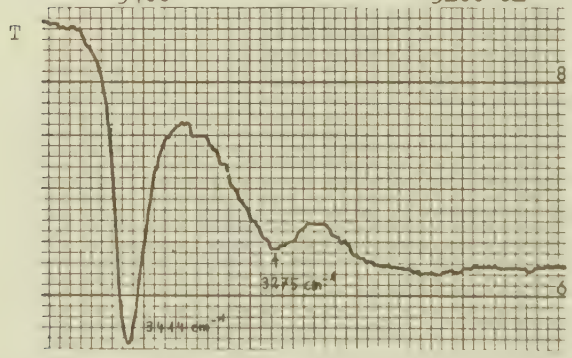
Die NH- und OH-Absorptionsbanden von N-Acetylsalicylsäureamid zeigen in Chloroform eine komplizierte Konzentrationsabhängigkeit, woraus man intra- und intermolekulare Assoziationen ableiten muss (IR. No. 1). Im Teilspektrum einer 0,004 molaren Lösung beobachtet man eine sehr breite, "gebundene" OH- oder NH-Absorption, sowie eine scharfe Bande bei der Wellenzahl 3411 cm^{-1}. Aus der Lage der letzteren Bande kann man folgern, dass es sich um eine NH- und nicht um eine OH-Streckschwingung handelt. Die erwähnte konzentrationsunabhängige, breite Bande wird von uns in Analogie zu den Ergebnissen an Modellverbindungen vom Salicylsäureamid-Typus als die gedämpfte Schwingung der intramolekular assoziierten Hydroxigruppe interpretiert. Zieht man weiterhin die Existenz einer einzigen NH-Schwingung in verdünnter Lösung und zusätzlich auch noch die Bandenlage der betreffenden Schwingung in Be-

IR.-Teilspektren von N-Acetylsalicylsäureamid in Chloroform.

NH-Streckschwingung("frei") NH,OH (assoziert)

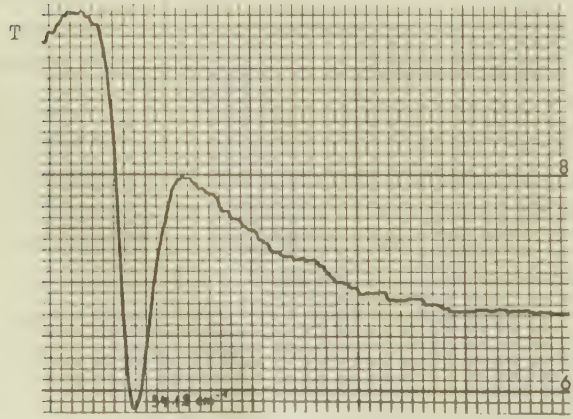
Konz.: 0,2 molar

Schichtdicke:0,2 mm



Konz.: 0,04 molar

Schichtdicke:1 mm

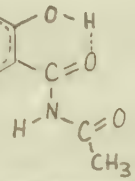


Konz.: 0,004 molar

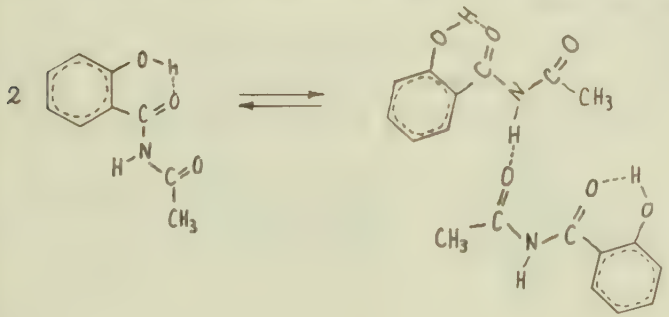
Schichtdicke:10 mm

IR. No.1

tracht, die auf eine vorwiegend transoide Konformation der Amidbindung schliessen lässt [60], so erscheint es nicht unvernünftig die folgende Molekülkonformation zu postulieren:



Beim Uebergang zu den konzentrierteren Lösungen bleibt die intramolekulare Wasserstoffbrücke erhalten, hingegen wird eine Abnahme der Intensität der "freien" NH-Bande beobachtbar. Gleichzeitig werden "gebundene" NH-Absorptionen sichtbar, deren Intensitäten von der Konzentration abhängig sind, so dass man auf eine Assoziation von mindestens zweiter Ordnung schliessen kann. Die intensivste erscheint bei der Wellenzahl 3275 cm^{-1}. Die anderen Banden bei 3150 und 3070 cm^{-1} sind nur sehr schwach. In der 0,2 molaren Lösung ist die Intensität der "assoziierten" Bande bei 3275 cm^{-1} grösser, als diejenige bei 3413 cm^{-1}. Die Lage der Bande bei 3275 cm^{-1} ist typisch für eine Kettenassoziation von N-monosubstituierten Amidgruppen in transoider Stellung[60]. Da die Lage dieser Bande nicht konzentrationsabhängig ist, kann dies bedeuten, dass die Länge des "Assoziationspolymeren" nicht geändert wird [81, 82]. Damit erscheint das überwiegende Vorliegen von Dimeren in 0,2 molaren Chloroformlösungen als besonders wahrscheinlich:



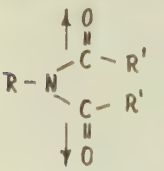
Die Schlussfolgerung über die Konformation von N-Acetylsalicylsäureamid (intramolekulare Wasserstoffbrücke unter Beteiligung der phenolischen Hydroxigruppe und intermolekulare Assoziation der Imid-NH-Gruppe) konnten auch durch Untersuchungen im Gebiet des ersten Obertones der OH-, bzw. NH-Streckschwingung bestätigt werden.

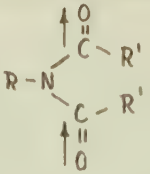
G.E. Hilbert, O.R. Wulf, U. Liddel und S.B. Hendricks [83 - 86] fanden nämlich, dass die Obertöne der NH- bzw. OH-Schwingungen stark intramolekular gebundener Gruppen nicht messbar sind. Im Gegensatz dazu zeigen intermolekular gebundene oder nur schwach assozierende Alkohole, Phenole und Amine im Gebiet des ersten Obertones eine scharfe Absorption. Diese Unterscheidungsmöglichkeit von intramolekularen und intermolekularen Wasserstoffbrücken wird hier auch auf einige Salicylsäureamidderivate angewandt. Die Resultate sind in der Tabelle V.1.12. des experimentellen Teils zusammengestellt.

Zur Charakterisierung der NH-Streckschwingung sei noch erwähnt, dass allgemein die Lage dieser Schwingung im Spektrum einer Imidgruppe, im Vergleich zur Lage der Amid-NH-Streckschwingung, nach kleineren Wellenzahlen verschoben ist (s. Tabelle V.1.11. bzw. V. 1.12. des experimentellen Teils).

Wir wollen uns nun dem zweiten, wesentlichen Aspekt dieses Kapitels zuwenden, der Zuordnung der Imidcarbonylbanden. Es wurde bereits erwähnt, dass beim N-Acetylsalicylsäureamid zwei Imidcarbonylbanden beobachtbar sind.

Symmetrische Imide zeigen im Carbonylabsorptionsgebiet, auch in verdünnten Lösungen, oft zwei Banden. Diesen Effekt kann man durch die Existenz der folgenden, gekoppelten Schwingungen erklären:





Symmetr. und antisymmetr. Imid I-Schwingung

Für asymmetrische Imidmolekeln sind mindestens zwei isolierte Imidcarbonylschwingungen zu erwarten. Nach der Tabelle V.1.11. des

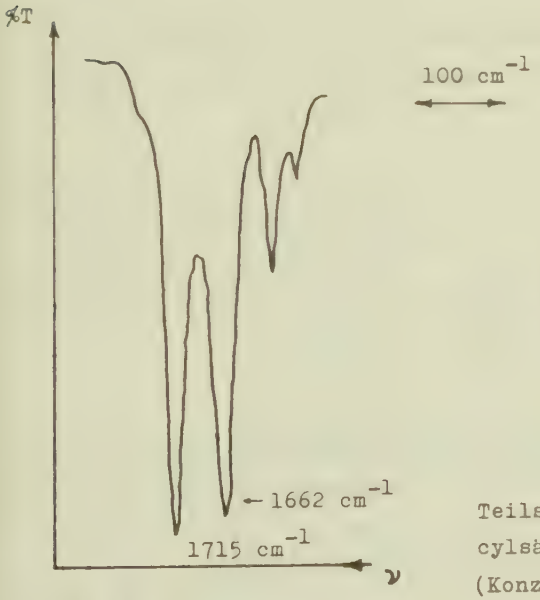
experimentellen Teils gilt für die durchschnittliche Imidcarbonyl-Bandenlage unserer Modellverbindungen ohne phenolische Hydroxigruppe in ortho-Stellung:

$1715 \pm 7\ cm^{-1}$ $1694 \pm 10\ cm^{-1}$

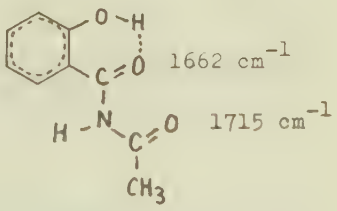
Die durchschnittlichen Wellenzahlen der Imidcarbonylbanden unserer N-Acylsalicylsäureamide lauten:

$1720 \pm 10\ cm^{-1}$ $1665 \pm 7\ cm^{-1}$

Die charakteristische Verschiebung der einen Bande nach kleineren Wellenzahlen bei der Einführung einer phenolischen Hydroxigruppe in ortho-Stellung kann als Indiz für eine starke Assoziation betrachtet werden, was mit den bereits erwähnten Ergebnissen übereinstimmt. Deshalb würde man am Beispiel von N-Acetylsalicylsäureamid für die Imidcarbonylabsorptionen im Lösungsmittel Methylenchlorid die folgende Zuordnung erwarten:

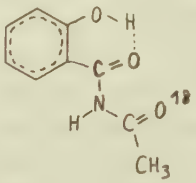


IR. No. 2



Teilspektrum von N-Acetylsalicylsäureamid in Methylenchlorid. (Konzentration: 0,06 m).

Durch die Untersuchung von Isotopeneffekten sollte nun die vermutete Zuordnung der Imidcarbonylabsorptionen überprüft werden. Die Messungen wurden an N-Acetylsalicylsäureamid mit einem ^{18}O-Gehalt des Acetyl-O-Atoms von 96 ± 2 % durchgeführt.



N-Acetylsalicylsäureamid (^{18}O)

III.1

Unter der Annahme, dass die Kopplung zwischen den beiden Carbonylschwingungen klein ist, kann nur die Bandenlage der markierten Gruppe nach kleineren Wellenzahlen verschoben werden. Die in der Tabelle III.2.1. zusammengefassten Daten, gemessen im Lösungsmittel Methylenchlorid, bestätigen unsere Erwartungen und bisherigen Interpretationen. Der gemessene Betrag des Isotopeneffektes von 22 ± 4 cm^{-1} ist relativ gross und unter Berücksichtigung des angegebenen Fehlers von der Konzentration unabhängig.

Lösungsmittel	Verbindung	Konzentration	Imidcarbonyl-Absorption (cm^{-1})	$\Delta\nu_{Imid}$ (cm^{-1})
Methylenchlorid	N-Acetylsalicylsäureamid (^{16}O)	0,06 m	1715±2 1663±2	- -
Methylenchlorid	N-Acetylsalicylsäureamid (^{18}O) III.1	0,06 m	1693±2 1663±2	22±4 0

Tabelle III.2.1.: IR.-Isotopeneffekte an N-Acetylsalicylsäureamid in Methylenchlorid.

Dass die Untersuchung von Isotopeneffekten für die Zuordnung von Bedeutung sein kann, folgt weiter aus einigen Untersuchungen im festen Zustand.

Die an den N-Acetylsalicylsäureamid-Spektren von Kaliumbromid-Presslingen beobachteten Isotopeneffekte $\Delta\nu_{Imid}$ sind der Tabelle III.2.2. zu entnehmen.

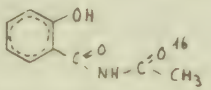
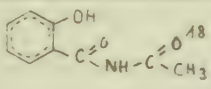
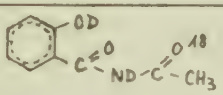
Verbindung	Imidcarbonyl-Absorption (cm^{-1})	$\lvert\Delta\nu\rvert_{Imid}$ (cm^{-1})
	1709 ± 3 1646 ± 3 (1601 ± 3)	
 ^{18}O-Gehalt: 96 ± 2% D-Gehalt: 0%	1710 ± 3 1628 ± 3 (1599 ± 3)	– 18 ± 6 –
 ^{18}O-Gehalt: 96 ± 2% D-Gehalt: 45 ± 4%	1708 ± 3 1696 ± 3 1627 ± 3 (1599 ± 3)	12 ± 6 19 ± 6 –

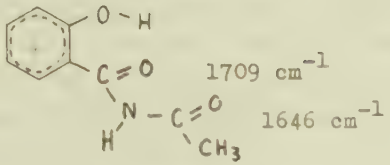
Tabelle III.2.2.: ^{18}O- und D-Isotopeneffekte von N-Acetylsalicylsäureamid, gemessen in KBr-Presslingen (ca. 0,50 mg N-Acetylsalicylsäureamid in jeweils gleichen Mengen KBr).

Folgende Ergebnisse sind besonders zu beachten:

- Die in Presslingen gemessenen Isotopeneffekte (IR. No. 2) sind von der gleichen Grössenordnung, wie diejenigen in Lösung.
- Aus dem die Carbonylschwingung beeinflussenden Deuteriumeffekt kann man möglicherweise eine Kopplung mit der NH- bzw. ND-Deformationsschwingung ableiten.
- Als entscheidender Unterschied gegenüber den Spektren in Lösung fällt die Umkehrung der Imidcarbonylbanden-Zuordnung auf. Die Acetylcarbonylabsorption erfolgt im festen Zustand bei einer

IR. No. 4: ^{18}O-, D-Isotopeneffekte (KBr-Presslinge)

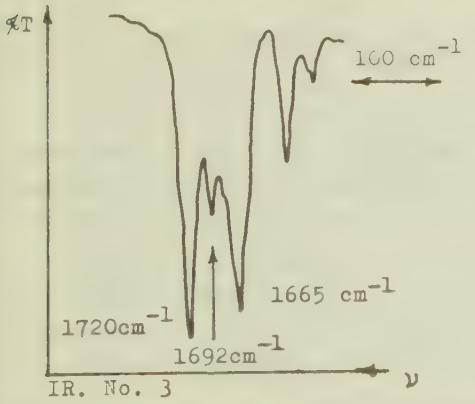
kleineren Wellenzahl, als die Carbonylabsorption des Salicoylrestes:



- Die Bande bei 1600 cm^{-1} erscheint zu intensiv für eine C = C - Ringschwingung des Benzolgerüstes, so dass eine weitere Aufspaltung der Imidcarbonylbanden nicht ausgeschlossen ist.

Wie im Unterkapitel II.2. über die Eduktstruktur, so soll auch hier noch auf die Lösungsmitteleffekte eingegangen werden. Unter den in der Tabelle V.1.10. des experimentellen Teils angegebenen Beispielen wollen wir N-Acetylsalicylsäureamid herausgreifen und uns mit dessen Eigenschaften eingehender befassen. Beim Uebergang zu polareren Lösungsmitteln würde man erwarten, dass die intramolekulare Wasserstoffbrücke partiell bis vollständig aufgebrochen wird. Als Folge dieses Lösungsmitteleffektes muss eine Verschiebung derjenigen Bande nach grösseren Wellenzahlen beobachtbar sein, deren Carbonylgruppe an der Wasserstoffbrücke beteiligt ist.

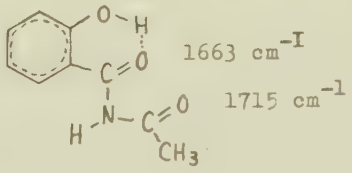
Tatsächlich findet man im Carbonylabsorptionsgebiet von N-Acetylsalicylsäureamid, untersucht im Lösungsmittel Dioxan (Konzentration: 0,03 m), neben den beiden in Methylenchlorid beobachteten Banden noch eine dritte bei der Wellenzahl 1692 cm^{-1}, aber von geringerer Intensität (IR.No.3). Dies bedeutet, dass in einer 0,03 molaren Dioxanlösung die intramolekulare Wasserstoffbrücke nur noch bei ca. 70% der Moleküle vorliegt.



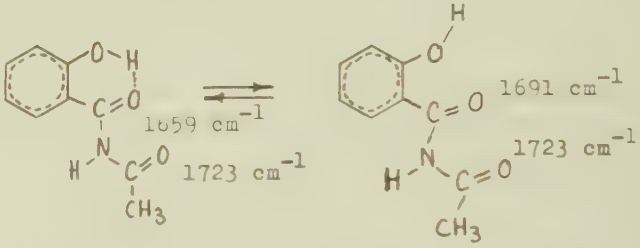
Teilspektrum von N-Acetylsalicylsäureamid in Dioxan (Konzentration: 0,03 m).

Entsprechend diesem Resultat würde man beim Uebergang zum basischeren Lösungsmittel Tetrahydrofuran eine Zunahme der Intensität der erwähnten, zusätzlichen Bande und eine kleinere Intensität der Bande bei ca. 1665 cm^{-1} erwarten. Diese Annahme stimmt mit dem Experiment überein und aus dem Spektrum einer 0,06 molaren Lösung (IR. No. 4) geht hervor, dass ca. 50 bis 60% der intramolekularen Wasserstoffbrücken aufgebrochen werden. Die Zuordnung lautet also:

Chloroform :



Tetrahydrofuran :

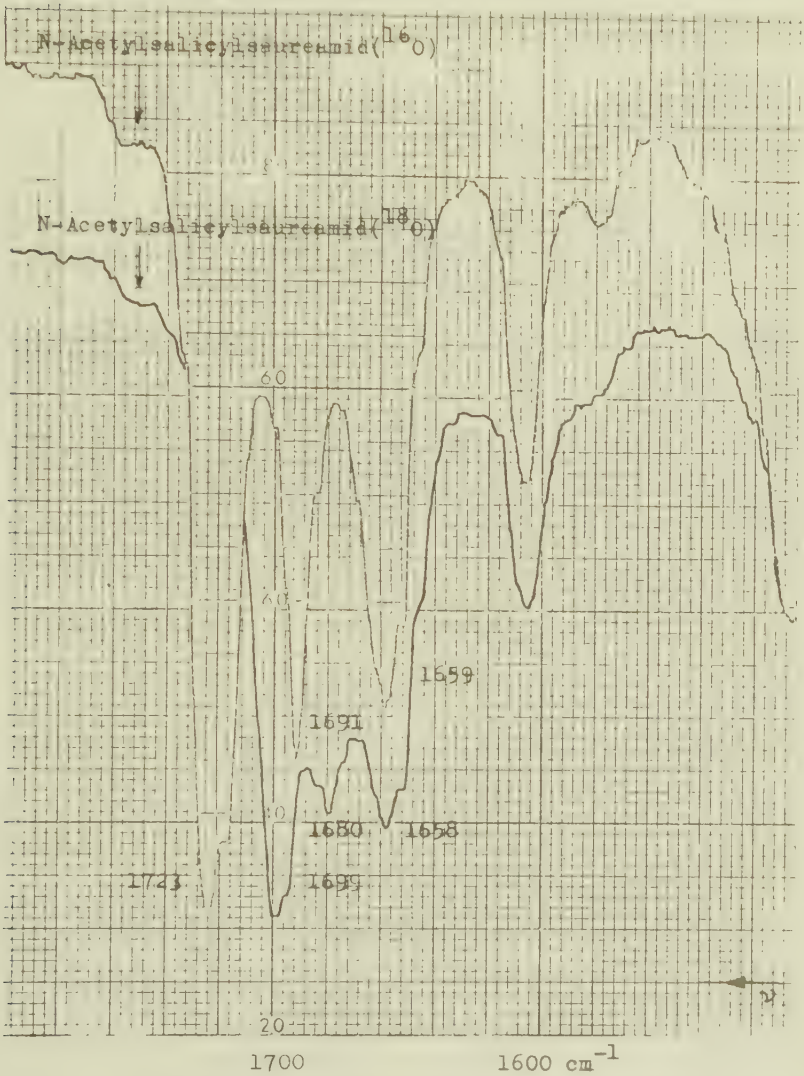


ca. 40 % ca. 60 %

Um diese Interpretation zu überprüfen wurde der gleiche ^{18}O-Isotopeneffekt auch in Tetrahydrofuran als Lösungsmittel untersucht. Entsprechend der in Methylenchlorid gemessenen Verschiebung und ebenfalls unter der Annahme einer schwachen Kopplung zwischen den beiden Imidcarbonylschwingungen erwartet man eine Verschiebung der Bande bei der Wellenzahl 1723 cm^{-1} nach der Isotopensubstitution um ca. -22 cm^{-1}.

Im Spektrum (IR. No. 4) beobachtet man ausser diesem erwarteten Effekt noch eine Verschiebung derjenigen Bande, deren Schwingung der Salicoylgruppe im nicht intramolekular gebundenen Zustand zugeordnet wurde, um 11 cm^{-1} (Tabelle III.2.3.).

IR.-Teilspektren der Imidcarbonyl-Absorption von N-Acetylsalicylsäureamid in Tetrahydrofuran. (Konzentration: 0,06 molar)



IR. No.4: ^{18}O-Isotopeneffekt in Tetrahydrofuran.

Verbindung	Konzentration	Imidcarbonyl-Absorption (cm^{-1})	$\lvert\Delta\nu\rvert_{Imid}$ (cm^{-1})
N-Acetylsalicylsäureamid (^{16}O)	0,06 m	1723 ± 2 1691 ± 2 1659 ± 2	- - -
N-Acetylsalicylsäureamid (^{18}O)	0,04	1699 ± 2 1680 ± 2 1658 ± 2	24 ± 4 11 ± 4 0

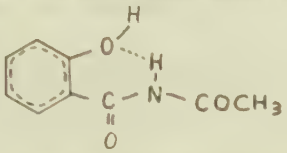
Tabelle III.2.3.: ^{18}O-Isotopeneffekte von N-Acetylsalicylsäureamid im Lösungsmittel Tetrahydrofuran.

Die angegebenen Beträge der Isotopeneffekte sind im Konzentrationsbereich von 0,04 bis 0,005 molaren Lösungen unabhängig von der Konzentration.

Aus der Beobachtung dieser unerwarteten Verschiebung von 11cm^{-1} kann man folgern, dass die Kopplung zwischen den beiden Imidcarbonylschwingungen im nicht intramolekular assoziierten Zustand des Moleküls relativ gross ist. Wir können jedoch nicht entscheiden, ob die Vergrösserung der Kopplung nur durch das Aufbrechen der intramolekularen Wasserstoffbrücke

oder durch eine anschliessende Aenderung der von uns bis jetzt postulierten trans-trans in beispielsweise eine cis-trans Imidkonformation

ermöglicht wird. In diesem Zusammenhang soll erwähnt werden, dass wir nach den Protonenresonanz-Untersuchungen für den Zustand des Salicoylrestes nach dem Aufbrechen der intramolekularen Wasserstoffbrücke zwischen der phenolischen Hydroxi- und der Salicoyl-Carbonylgruppe folgende Konformation erwarten:



Ein Nachweis der eingezeichneten, neuen intramolekularen Wasserstoffbrücke gelang im Falle von O-Methyl-N-acetylsalicylsäureamid im Lösungsmittel Deuterochloroform.

Zusammenfassend stellen wir fest, dass eine IR.-spektroskopische Unterscheidung der Produkte von den Edukten auf Grund der Bandenlagen und Lösungsmitteleffekte ohne weiteres möglich ist. Dank der Untersuchung von ^{18}O-Isotopeneffekten war ein Beweis der vermuteten Bandenzuordnung im Carbonylabsorptionsgebiet möglich. Die in Chloroform oder Methylenchlorid existierenden intramolekularen Wasserstoffbrücken werden in polaren Lösungsmitteln teilweise aufgebrochen.

III.3. N.M.R.-Spektren

In diesem Unterkapitel werden einige kernmagnetische Resonanz-Untersuchungen zur Charakterisierung unserer Produktstruktur diskutiert. Nach einer kurzen Betrachtung der ^{14}N- und ^{17}O-n.m.r.-Ergebnisse wollen wir uns etwas eingehender mit der Protonenresonanz beschäftigen.

III.3.1. ^{14}N-Kernmagnetische Resonanz (^{14}N-n.m.r.)

Im Unterkapitel II.3.1. erfolgte eine Darstellung der Möglichkeiten, welche die Anwendung der ^{14}N-Resonanz zur Unterscheidung unserer Produkt- von der Eduktstruktur bietet. In diesem Zusammenhang wurde erwähnt, dass nach der Formel von Ramsey [65] für Imide eine Resonanz bei kleinerem Feld, als für Amid-Stickstoffkerne zu er-

warten sei. Diese Vermutung wird durch unsere Ergebnisse (s. Tabelle V.1.14. des experimentellen Teils) an N-Acetylsalicylsäureamid und nicht-cyclischen Imid-Modellverbindungen im Lösungsmittel Dimethylsulfoxid bestätigt. Die durchschnittliche chemische Verschiebung bei Imiden beträgt ca. 200 p.p.m., bei Amiden hingegen ca. 285 p.p.m..

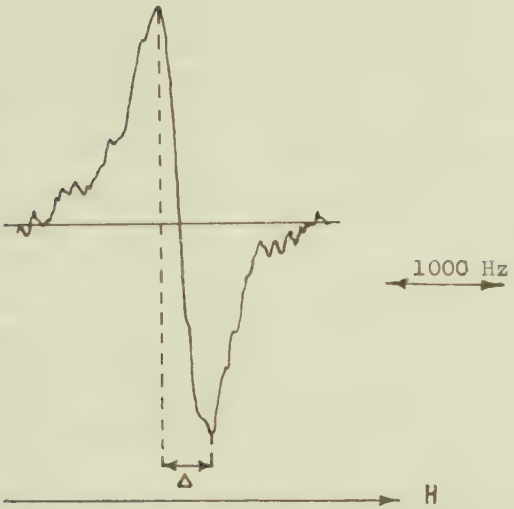
Aus diesen Ergebnissen folgt die Anwendbarkeit der ^{14}N-Resonanz zur analytischen Unterscheidung von Stickstoffkernen in Amid- und Imidgruppen.

III.3.2. ^{17}O-Kernmagnetische Resonanz (^{17}O-n.m.r.)

Das uns hier interessierende Problem besteht in der Unterscheidung von doppelt gebundenem Sauerstoff in einer Ester-(Eduktstruktur) und einer Imidgruppe (Produktstruktur) auf Grund der ^{17}O-n.m.r.-Verschiebung (s. Unterkapitel II.3.2.). Nach der auf der Ramsey-Formel beruhenden Korrelation zwischen der chemischen Verschiebung und der Anregungsenergie bzw. $\lambda_{max.}$ des $n \rightarrow \pi^*$ Ueberganges entsprechender Gruppen (Figur II.3.2.) erwarten wir die Resonanz des Sauerstoffkernes in der Imidgruppe bei kleinerem Feld, als diejenige des Kernes in der Estergruppe. Die erstmalige Aufnahme eines Imidsauerstoff-Spektrums (^{17}O-n.m.r. No. 1) bestätigt diese Vermutung. Das abgebildete, modulierte Absorptionssignal von N-Acetylsalicylsäureamid in Tetrahydrofuran (c = 0,9 m; ^{17}O-Gehalt = 4%) wurde bei einem Signal zu Rauschen-Verhältnis von ca. 12 zu 1 erhalten. Die chemischen Verschiebungen und Linienbreiten in zwei Lösungsmitteln folgen in der Tabelle III.3.1..

Aus den Verschiebungsdaten in den beiden Lösungsmitteln kann man keinen grossen Lösungsmitteleffekt ableiten.

Die Anwendung der ^{17}O-Resonanz gestattet also unter Berücksichtigung der Ergebnisse von P. Diehl [68] eine analytische Unterscheidung von ^{17}O-Kernen in Ester-, Amid- und Imid-Carbonylgruppen. Die weitere Anwendung der ^{17}O-Resonanz zur Aufklärung der Struktur unserer gelben Salze von Acylsalicylsäureamiden folgt im Kapitel IV.



^{17}O-n.m.r. No. 1: Imidsauerstoff-Resonanzsignal von N-Acetylsalicylsäureamid in Tetrahydrofuran.

Experimentelle Aufnahmebedingungen[1]:
Frequenz: 7,65 MHz (1 p.p.m. = 7,65 Hz)
Signal: Moduliertes Absorptionssignal
(1. Ableitung des Absorptionssignals)
^{17}O-Gehalt: ca. 4%
Aufnahmen pro Verbindung: 2 bis 4
Lösungsmittel: Tetrahydrofuran, Chloroform
Maximale Konzentrationen: 0,9 molar
Referenzverbindung: H_2O (Extern)
Weitere Daten können der Arbeit von P. Diehl entnommen werden.

[1] Die Spektren wurden in Zusammenarbeit mit den Herren Prof. P. Diehl und Dr. H.P. Schlunke an einem Varian Spektrometer V-4300 aufgenommen.

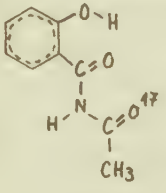
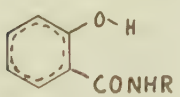
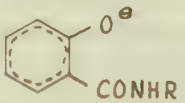
Formel	Lösungsmittel	Verschiebung (p.p.m.) δ	Linienbreite (Hz)
	Tetrahydrofuran	-421 ± 6	400
	Chloroform	-402 ± 9	580

Tabelle III.3.1.: Chemische Verschiebung der ^{17}O-Resonanz (bezogen auf H_2O) vom N-Acetylsalicylsäureamid.

III.3.3. Protonenresonanz (^1H-n.m.r.)

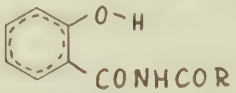
Unter Berücksichtigung von Modellverbindungen wie Salicylsäureamidderivate und deren konjugate Basen





R = H, CH_3

sollen die Eigenschaften der Produktstruktur



untersucht werden. Ausser den Resonanzsignalen der aromatischen Protonen und der Acetylgruppe stehen noch die interessante Lösungsmittelabhängigkeiten aufweisenden Imid-NH und phenolischen OH-Signale zur Verfügung. Die charakteristischen Eigenschaften der Phenolatsalze unserer Modellverbindungen wollen wir ermitteln, damit es uns möglich ist die zu erwartenden Protonenresonanz-Eigenschaften der Produktstruktur im ionisierten Zustand mit jenen des gelben Zwischenproduktes der Acylwanderung nach J. Mc Connan und

A.W. Titherley (IV. Kapitel: Intermediatstruktur) zu vergleichen. Vorerst werden wir uns, unter besonderer Berücksichtigung der Benzolprotonensignale, den Aspekten der Phenole zu. Die Diskussion der spektralen Eigenschaften der Phenolatsalze erfolgt am Ende dieses Unterkapitels.

Einige allgemeine, mit Hilfe von Modellverbindungen bestätigte Ergebnisse zur Unterscheidung von Produkt- und Eduktstruktur anhand von CH_3-, NH- und OH-Signalen sollen jedoch vorweggenommen und kurz zusammengefasst werden:

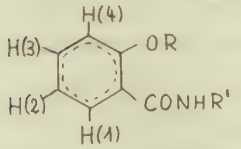
- Für die Methylsignale von Acetoxiderivaten (Eduktstruktur und Modellverbindungen) wurde die durchschnittliche chemische Verschiebung, relativ zu Tetramethylsilan als interner Standardverbindung, $\delta = -2{,}26 \pm 0{,}07$ p.p.m. gemessen. Die Verschiebung ist nur wenig abhängig von der Konzentration, dem Lösungsmittel und der Stellung weiterer Substituenten. Die durchschnittlichen Verschiebungen der Methylsignale von N-Acetylbenzamidderivaten (Produktstruktur und Modellverbindungen) betragen in Deuterochloroform $\delta = -2{,}55 \pm 0{,}07$ p.p.m. und in Hexadeuterodimethylsulfoxid $\delta = -2{,}31 \pm 0{,}07$ p.p.m. und sind kaum von der Stellung bzw. Anwesenheit weiterer Substituenten und nur wenig von der Konzentration abhängig. Eine Unterscheidung der Edukt- von der Produktstruktur ist auf Grund der Verschiebung und ihrer Lösungsmittelabhängigkeit von Methylsignalen der Acetylgruppen möglich.
- Die Resonanz der acideren Imidprotonen ($c \approx 0{,}2$ m) wird in Deuterochloroform ($\langle\delta\rangle = -9{,}5 \pm 0{,}6$ p.p.m.) bei kleinerem Feld beobachtet, als diejenige der weniger aciden Amidprotonen ($\langle\delta\rangle = -6{,}3 \pm 0{,}3$ p.p.m.). Die Milieu-, Konzentrations- und Temperaturabhängigkeit der chemischen Verschiebung dieser Protonen ist bemerkenswert. Um die grossen Unterschiede der durchschnittlichen Verschiebungen in Hexadeuterodimethylsulfoxid ($c \approx 0{,}2$ m; $\langle\delta\rangle_{Imid} = -11 \pm 0{,}4$ p.p.m., $\langle\delta\rangle_{Amid} = -7{,}5 \pm 0{,}7$ p.p.m.) und Deuterochloroform zu erklären, muss man eine intermolekulare Assoziation zwischen den NH-Gruppen und Dimethylsulfoxid annehmen. Eine Unterscheidung zwischen Imid- und Amidprotonen ist also ebenfalls möglich.
- Die durchschnittlichen Verschiebungen der OH-Signale von Sali-

cylsäureamidderivaten in Deuterochloroform (c = 0,05 - 0,15 m; $\langle\delta\rangle$ = -11,6 ± 0,6 p.p.m., Δ = 1,3 ± 0,7 Hz) weisen eine bedeutend kleinere Konzentrations- und Temperaturabhängigkeit auf, als von entsprechenden para- und meta-substituierten Verbindungen. Die Linienbreite der OH-Signale erlaubt eine Aussage über die Existenz von intramolekularen Wasserstoffbrücken, in Uebereinstimmung mit den IR.-Ergebnissen (Unterkapitel III.2.). Das partielle Aufbrechen dieser Wasserstoffbrücken durch Zusätze von Basen oder in Dioxan bzw. Dimethylsulfoxid ist ebenfalls anhand der OH-Linienbreite feststellbar. Diese Interpretationen und Aussagen über die Protonen-Austauschmechanismen konnten durch Untersuchungen über die Milieuabhängigkeit der "long rang" Kopplungskonstanten von Salicylaldehyd, o-Hydroxiacetophenon und Salicylsäuremethylester bestätigt werden[1].

Wir wollen uns nun den Ergebnissen unserer Benzolprotonen-Resonanzuntersuchungen zuwenden, allerdings nur soweit, als dies für die Strukturaufklärung des gelben Salzes von N-Acetylsalicylsäureamid von Bedeutung ist.

Im Unterkapitel II.3.3. wurden die ABCD-Benzolprotonenspektren unserer Edukte diskutiert. Aussagen über die Molekül-Konformation waren dabei auf Grund des modifizierten Additivitätsverfahrens der Substituenteneffekte möglich. In jenem Zusammenhang betrachteten wir bereits die Salicylsäureamidderivate, mit N-Acetylsalicylsäureamid (Produktstruktur). An dieser Stelle erfolgt deshalb nur noch die Anwendung der bereits erwähnten, prinzipiellen Ergebnisse anhand einiger Beispiele.

Zuvor soll jedoch noch die Zuordnung der Protonen H(1) bis H(4) im Benzolprotonenspektrum der Edukt- bzw. Produktstruktur und der Modellverbindungen bewiesen werden. Wir wollen uns dabei nur auf eine Möglichkeit beschränken. Wir betrachten das am einfachsten zu interpretierende Spektrum von Salicylsäuremethylamid im Lösungsmittel Hexadeuterodimethylsulfoxid (^{1}H-n.m.r. No. 9).

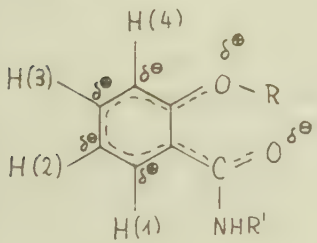


R=H, $OCOCH_3$

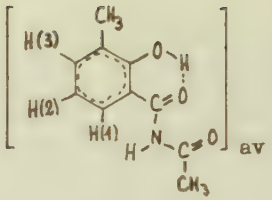
R'=H, CH_3, $COCH_3$

[1] E. Grell: Unveröffentlichte Arbeiten.

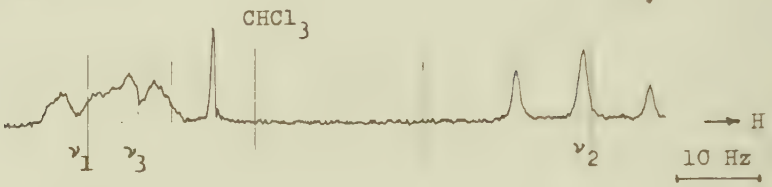
Das Spektrum besteht aus drei Hauptgruppen von Signalen im relativen, integrierten Flächenverhältnis 1 : 1 : 2, in Richtung des zunehmenden Feldes. Daraus folgt, dass der dritten Liniengruppe zwei Benzolprotonen zuzuordnen sind. Unter Berücksichtigung der allgemein bekannten Richtwerte von Benzolprotonenkopplungskonstanten ist ersichtlich, dass die erste Liniengruppe (bei niedrigstem Feld) dem ortho-ständigen Proton H(1) oder H(4) und die zweite Liniengruppe dem meta-ständigen Proton H(2) oder H(3) entsprechen muss. Die dritte Signalgruppe besteht folglich aus einer Superposition der Signale von ebenfalls je einem Proton in ortho- und meta-Stellung. Wenn wir die chemische Struktur betrachten, so bemerken wir, dass das Proton H(1) durch die Wirkung der anisotropen C = O-Gruppe stärker beeinflusst werden muss, als das weiter vom $CONHCH_3$-Substituenten entfernte Proton H(4). Deshalb erwarten wir die chemische Verschiebung des Protons H(1) bei niedrigerem Feld, als diejenige von H(4). Diese Interpretation wird später bewiesen. Würde nun die zweite Signalgruppe dem Proton H(2) zugeordnet, so könnten die Intensitäten der vier beobachteten Signale von H(1) unmöglich annähernd gleich sein, da die Kopplung relativ stark, d.h. der Larmorfrequenzunterschied der beiden Protonen $\Delta\nu$ nur etwa drei mal grösser als die erwartete Kopplungskonstante J_{12} wäre. Folglich müssen wir die zweite Liniengruppe dem Proton H(3) zuordnen und damit die dritte Signalgruppe den Protonen H(2) und H(4). Diese Interpretation können wir dadurch überprüfen, indem wir wissen, dass in diesem Falle die Liniengruppen 1 und 2 dieselbe meta-Kopplungskonstante J_{13} enthalten müssen. Eine "first order" bzw. ABRX-Teilspektrenanalyse bestätigt diese Annahme. Die Zuordnung wird ferner bestätigt durch den Vergleich des theoretischen mit dem experimentellen Spektrum und einigen Doppelresonanzmessungen bei einer Frequenz von 100 MHz. Die Zuordnung stimmt mit dem folgenden elektrostatischen Modell überein, wonach die Protonen H(2) und H(4) unter der Wirkung eines partiellen, ne-



N-Acetylkresotinsäureamid
(Deuterochloroform)

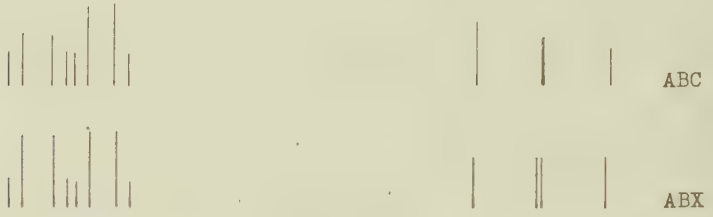


Experimentelles Spektrum
(100 MHz)



Doppelresonanz Spektrum
(Entkopplung der Ar-CH_3-Gruppe)

Theoretische Spektren
(ABC, ABX)



ν_2 = 0 Hz	J_{12} = 8,1 ± 0,4 Hz	δ_2 = −6,82 ± 0,01 p.p.m.
ν_3 = 53,2 ± 0,5 Hz	J_{13} = 1,6 ± 0,4 Hz	δ_3 = −7,35 ± 0,01 p.p.m.
ν_1 = 58,0 ± 0,5 Hz	J_{23} = 7,5 ± 0,4 Hz	δ_1 = −7,40 ± 0,01 p.p.m.

^{1}H-n.m.r. No. 5

gativen, sowie H(1) und H(3) unter der Wirkung eines partiellen, positiven Feldes stehen und somit jeweils ähnliche chemische Verschiebungen erwarten lassen.

Betrachten wir nun das Spektrum von Salicylsäuremethylamid im Lösungsmittel Deuterochloroform (^{1}H-n.m.r. No. 6), so fällt uns auf, dass das Benzolprotonenspektrum im wesentlichen nur noch aus zwei Liniengruppen besteht. Gegenüber dem Spektrum in Deuterodimethylsulfoxid wurde hauptsächlich die relative Lage der Signale des Protons H(1) geändert. Dies bestätigt unsere Zuordnung, da eine Lösungsmittelabhängigkeit des Anisotropieeffektes, z. B. bedingt durch eine vom Lösungsmittel abhangige Konformationsänderung des Substituenten-CONHCH$_3$ in erster Linie die Verschiebung des ortho-ständigen Protons H(1) beeinflussen muss. Die im Spektrum ^{1}H-n.m.r. No. 6 angegebene Zuordnung können wir aus dem Spektrum in Deuterodimethylsulfoxid ableiten, in dem wir die Verschiebungen der einzelnen Protonen in Abhängigkeit des durch Deuterochloroform-Zusätze veränderten Mediums verfolgen. Diese Kriterien und damit die gleiche Zuordnung gelten auch für die Phenolderivate Salicylsäureamid und N-Acetylsalicylsäureamid (Produktstruktur), da die Variation des Substituenten R' keine grossen Aenderungen der Kernresonanzparameter bewirkt. Am Beispiel von N-Acetylsalicylsäureamid im Lösungsmittel Deuterochloroform (^{1}H-n.m.r. No. 11) kann nun unsere Zuordnung bewiesen werden. Wenn wir das Proton H(4) in dieser Verbindung durch eine Methylgruppe ersetzen, dann erhalten wir N-Acetylkresotinsäureamid. Falls unsere Interpretation richtig war, so kann im Benzolprotonenspektrum dieser Verbindung die bei relativ grösstem Feld beobachtbare Liniengruppe nur noch aus den Signalen eines meta-Protons (H(2)) bestehen. Dies wird durch das Doppelresonanzspektrum ^{1}H-n.m.r. No. 5 bestätigt.

Da nun auf Grund der geringen Abhängigkeit der Spektren vom Rest R' die Zuordnung des Benzolprotonenspektrums von N-Acetylsalicylsäureamid ebenfalls in Dimethylsulfoxid (^{1}H-n.m.r. No. 15) gegeben ist, wird auch die Zuordnung des isomeren O-Acetylsalicylsäureamid (Eduktstruktur) im gleichen Lösungsmittel (^{1}H-n.m.r. No. 2) möglich. Dazu verfolgt man die Isomerisierung letzterer Verbindung in Dimethylsulfoxid bei relativ hoher Temperatur (z. B.

Salicylsäuremethylamid

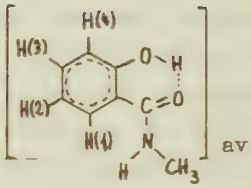
(Deuterochloroform)

ν_2= 0 Hz δ_2=−6,79±0,03 p.p.m.

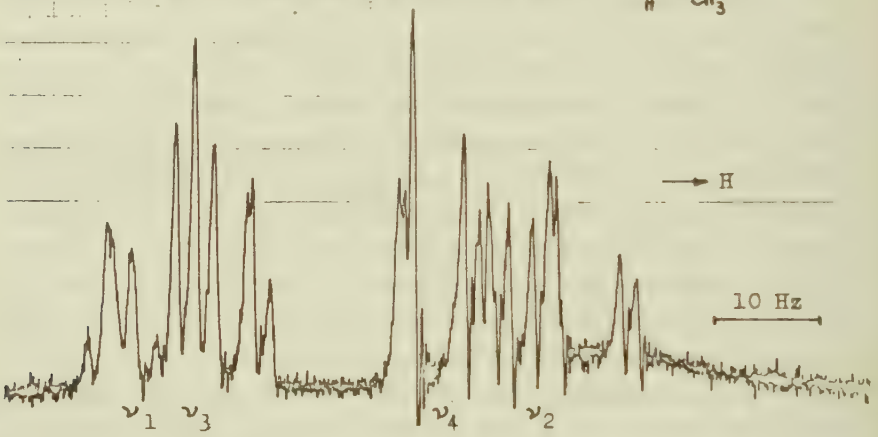
ν_4= 9,1± 0,5 Hz δ_4=−6,94±0,03 p.p.m.

ν_3=33,3± 0,5 Hz δ_3=−7,35±0,03 p.p.m.

ν_1=35,6± 0,5 Hz δ_1=−7,38±0,03 p.p.m.



av



Experimentelles Spektrum

J_{12} = 8,0 ± 0,3 Hz

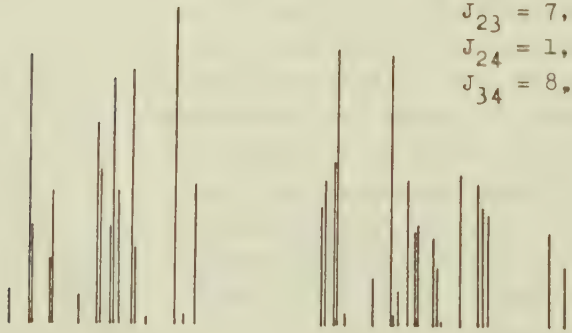
J_{13} = 1,8 ± 0,3 Hz

$|J_{14}|$ = 0,3 ± 0,2 Hz

J_{23} = 7,2 ± 0,3 Hz

J_{24} = 1,2 ± 0,3 Hz

J_{34} = 8,5 ± 0,3 Hz



Theoretisches Spektrum

(ABCD)

^{1}H-n.m.r. No. 6

Salicylsäuremethylamid

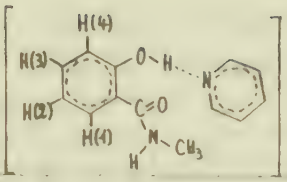
(Deuterochloroform + 2 Aeq.Pyridin)

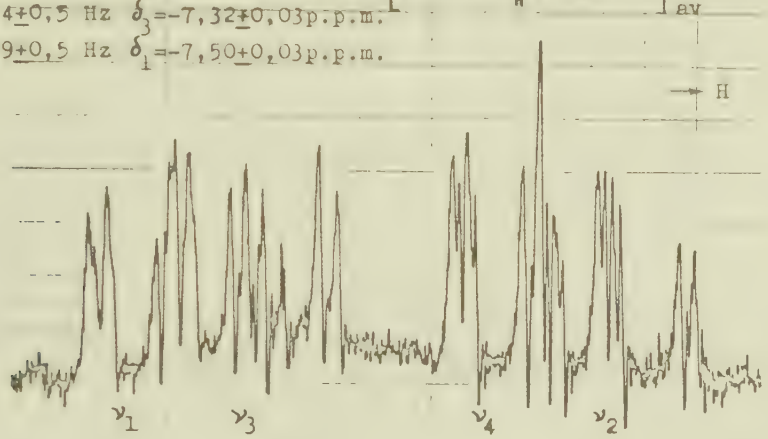
ν_2= 0 Hz δ_2=-6,78±0,03p.p.m.

ν_4= 9,5±0,5 Hz δ_4=-6,94±0,03p.p.m.

ν_3=32,4±0,5 Hz δ_3=-7,32±0,03p.p.m.

ν_1=42,9±0,5 Hz δ_1=-7,50±0,03p.p.m.

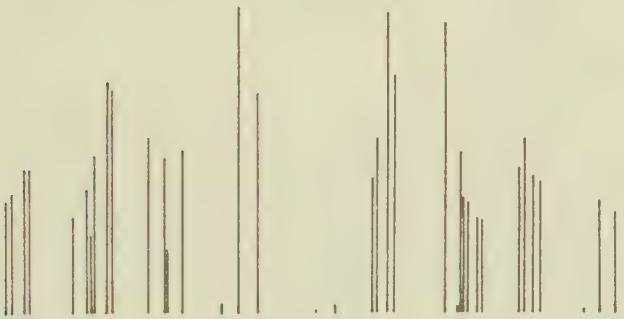




Experimentelles Spektrum
(60 MHz)

10 Hz

(Gleiche Kopplungskonstanten wie ^{1}H-n.m.r. No. 6)



Theoretisches Spektrum
(ABCD)

^{1}H-n.m.r. No. 7

70°C) zum N-Acetyl-Isomeren und damit den Uebergang des zu analysierenden Spektrums in Abhängigkeit der Zeit zum bereits bekannten Spektrum von N-Acetylsalicylsäureamid. Durch die Untersuchung von Lösungsmittelabhängigkeiten als Funktion der Lösungsmittelzusammensetzung können ebenfalls die Liniengruppen der O-Acylsalicylsäureamide in verschiedenen Lösungsmitteln eindeutig zugeordnet werden.

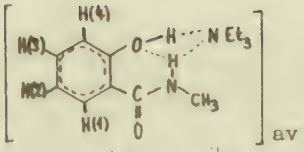
Bevor wir uns einigen ausgewählten Beispielen zuwenden, wollen wir uns noch kurz mit der Nomenklatur befassen. Wie im Falle der Eduktstruktur muss man hier die Benzolprotonenspektren der Salicylsäureamidderivate in Deuterochloroform (z.B. Produktstruktur) als ABCD-Spektren analysieren, während im Lösungsmittel Deuterodimethylsulfoxid eine ABRX-Näherung als akzeptierbar erscheint, womit die grosse Lösungsmittelabhängigkeit durch verschiedene Bezeichnungen des 4-Spin-Systems zum Ausdruck gebracht werden kann.

Nun wollen wir unter Heranziehung einiger Beispiele zur Milieuabhängigkeit unserer Benzolprotonenspektren übergehen. Dabei soll uns die Konformation der Substituenten in den verschiedenen Medien interessieren. Wir berücksichtigen dazu die bisherigen Ergebnisse in diesem Zusammenhang und wenden auch hier das im Unterkapitel II.3.3. beschriebene , modifizierte Additivitätsverfahren der Substituenteneffekte an. Vorerst betrachten wir eine geeignete Modellverbindung, nämlich Salicylsäuremethylamid, anschliessend unsere Produktstruktur.

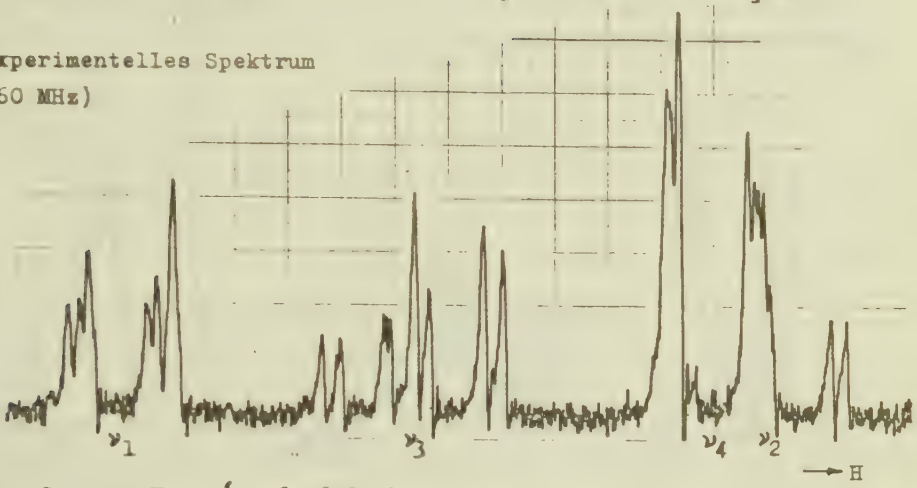
Das typische ABCD-Benzolprotonenspektrum von Salicylsäuremethylamid in Deuterochloroform folgt in der Darstellung ^{1}H-n.m.r. No. 6. Entsprechend der Frequenzdifferenz $\Delta\nu_{13}$ (s. Unterkapitel II.3.3.), der kleinen Halbwertsbreite des OH-Protonensignals (Δ = 1,2 Hz), der Konzentrationsunabhängigkeit der Verschiebung des OH-Protons und den IR.-Ergebnissen (Unterkapitel III.2.) muss in diesem Lösungsmittel die in der Darstellung ^{1}H-n.m.r. No. 6 angegebene Konformation mit einer intramolekularen Wasserstoffbrücke vorliegen. Als weiterer n.m.r.-Parameter ist die Kopplungskonstante $|J_{NHCH_3}|$ von 4,7 $\pm$ 0,3 Hz zu erwähnen.

Nach einem Zusatz von zwei Aequivalenten der relativ schwachen Base Pyridin zur Lösung von Salicylsäuremethylamid in Deuterochloroform würde man nach unseren IR.-Ergebnissen an N-Acetylsalicyl-

Salicylsäuremethylamid
(Deuterochloroform +
2 Aeq. Triäthylamin)



Experimentelles Spektrum
(60 MHz)

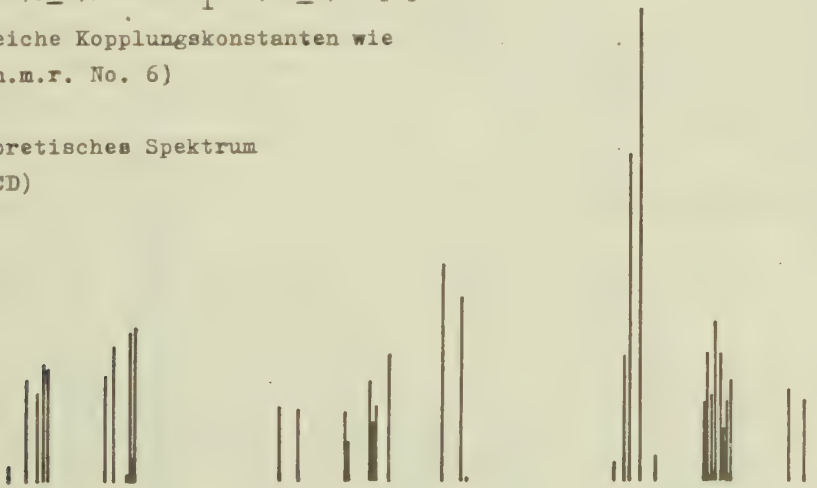


ν_2 = 0 Hz δ_2 = −6,76±0,03 p.p.m.
ν_4 = 4,2±0,5 Hz δ_4 = −6,83±0,03 p.p.m.
ν_3 = 31,3±0,5 Hz δ_3 = −7,28±0,03 p.p.m.
ν_1 = 58,9±0,5 Hz δ_1 = −7,74±0,03 p.p.m.

10 Hz

(Gleiche Kopplungskonstanten wie
^{1}H-n.m.r. No. 6)

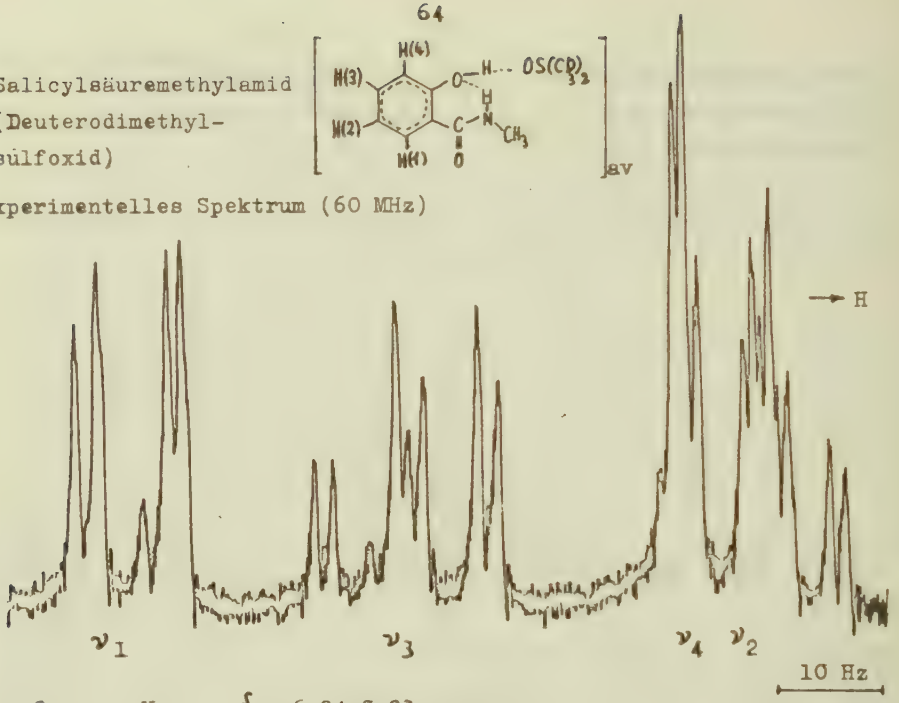
Theoretisches Spektrum
(ABCD)



^{1}H-n.m.r. No. 8

Salicylsäuremethylamid
(Deuterodimethyl-
sulfoxid)

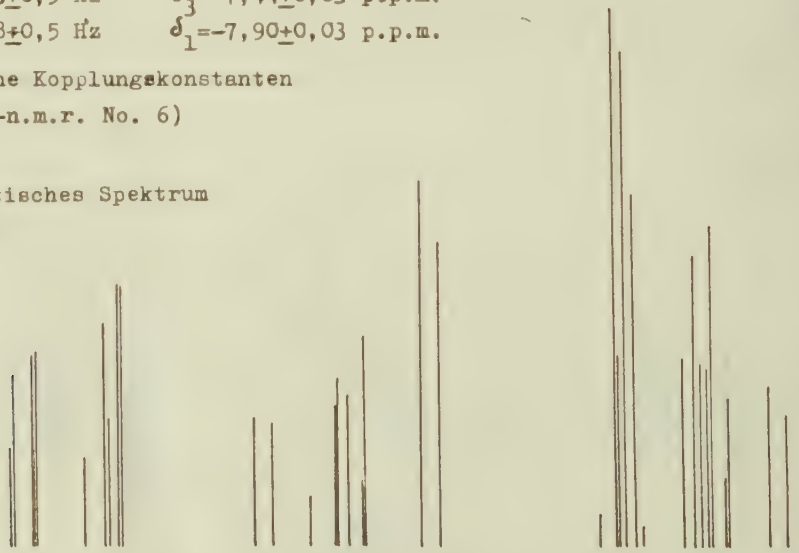
Experimentelles Spektrum (60 MHz)



ν_2= 0 Hz δ_2=−6,94±0,03 p.p.m.
ν_4= 2,1±0,5 Hz δ_4=−7,00±0,03 p.p.m.
ν_3=31,3±0,5 Hz δ_3=−7,44±0,03 p.p.m.
ν_1=57,8±0,5 Hz δ_1=−7,90±0,03 p.p.m.

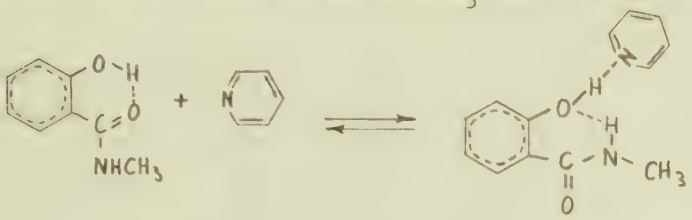
(Gleiche Kopplungskonstanten
wie ^{1}H-n.m.r. No. 6)

Theoretisches Spektrum
(ABCD)



^{1}H-n.m.r. No. 9

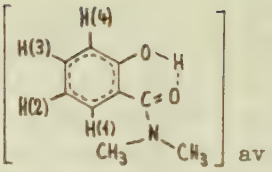
säureamid in polaren Lösungsmitteln (Unterkapitel III.2.) auch hier ein partielles Aufbrechen der intramolekularen Wasserstoffbrücke und damit die Bildung einer intermolekularen Wasserstoffbrücke zwischen der phenolischen OH-Gruppe und dem Pyridin, unter Aenderung der Konformation des $CONHCH_3$-Substituenten erwarten:



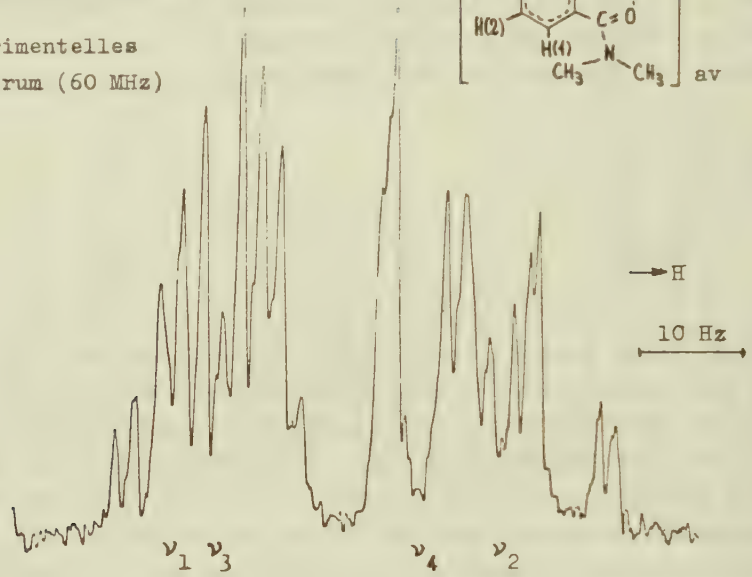
Die Existenz dieses schnell einstellbaren Gleichgewichtes zwischen den beiden Zuständen wird durch das Spektrum ^{1}H-n.m.r. No. 7 bestätigt, da die auf eine Konformationsänderung des $CONHCH_3$-Substituenten hinweisende Zunahme von $\Delta\nu_{13}$ (vergl. ^{1}H-n.m.r. No. 6) und die grosse Linienbreite des OH-Signals (Δ = 35 Hz) auf den angegebenen, intermolekular assoziierten Zustand deuten. Die Kopplung zwischen dem Amidproton und den Protonen der Methylgruppe bleibt erhalten, d.h. wir müssen keinen schnellen Austausch des Amidprotons berücksichtigen.

Ein Zusatz von zwei Aequivalenten der stärkeren Base Triäthylamin zur Deuterochloroformlösung führt zu grossen Verschiebungsänderungen im Benzolprotonenspektrum (^{1}H-n.m.r. No. 8). Das Spektrum ist vergleichbar mit demjenigen im Lösungsmittel Deuterodimethylsulfoxid (^{1}H-n.m.r. No. 9), dessen Fähigkeit zum Aufbrechen von intramolekularen Wasserstoffbrücken uns nicht erstaunt. Ferner sind das OH- und NH-Signal unter diesen Bedingungen im n.m.r.-Spektrum bei 38°C nicht mehr einzeln beobachtbar, da nur noch ein sehr breites Austauschsignal existiert. Auch die $NH-CH_3$-Kopplung ist nicht mehr auflösbar, was bedeutet, dass das NH-Proton an einer schnellen Austauschreaktion beteiligt ist. Untersucht man nun die Temperaturabhängigkeit dieses Systems, so sind z. B. bei -42°C die OH/NH-Austauschreaktionen so langsam, dass die Signale der OH- und NH-Gruppe wieder einzeln beobachtbar sind. Die CH_3-NH-Kopplung ist ebenfalls im Spektrum wieder feststellbar. Diese Ergebnisse lassen bei Zimmertemperatur einen speziellen Austauschmechanismus

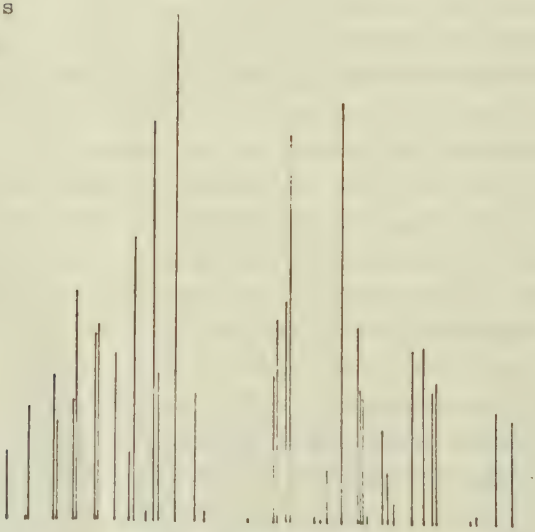
Salicylsäuredimethylamid
(Deuterochloroform)



Experimentelles
Spektrum (60 MHz)



Theoretisches
Spektrum
(ABCD)



^{1}H-n.m.r. No. 10

Parameter zum Spektrum ^{1}H-n.m.r. No. 10:

Salicylsäuredimethylamid (^{1}H-n.m.r. No. 10)
(Deuterochloroform)
Parameter:

ν_2 = 0 Hz	J_{12} = 7,7 ± 0,3 Hz	δ_2 = - 6,85 ± 0,03 p.p.m.
ν_4 = 9,1 ± 0,5 Hz	J_{13} = 1,8 ± 0,3 Hz	δ_4 = - 7,00 ± 0,03 p.p.m.
ν_3 =28,4 ± 0,5 Hz	$\lvert J_{14}\rvert$ = 0,2 ± 0,2 Hz	δ_3 = - 7,32 ± 0,03 p.p.m.
ν_1 =28,6 ± 0,5 Hz	J_{23} = 7,4 ± 0,3 Hz	δ_1 = - 7,33 ± 0,03 p.p.m.
(60 MHz)	J_{24} = 1,2 ± 0,3 Hz	
	J_{34} = 8,2 ± 0,3 Hz	

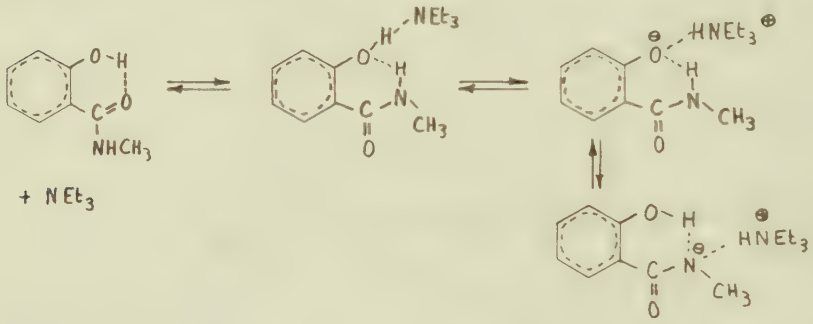
(Deuterochloroform + 2 Aeq. Triäthylamin)
Parameter:

ν_2 = 0 Hz	(Gleiche Kopp-	δ_2 = - 6,83 ± 0,03 p.p.m.
ν_4 = 4,5 ± 0,5 Hz	lungskonstanten	δ_4 = - 6,90 ± 0,03 p.p.m.
ν_3 =26,4 ± 0,5 Hz	wie ^{1}H-n.m.r.	δ_3 = - 7,27 ± 0,03 p.p.m.
ν_1 =28,0 ± 0,5 Hz	No. 10)	δ_1 = - 7,30 ± 0,03 p.p.m.
(60 MHz)		

(Deuterodimethylsulfoxid)
Parameter:

ν_2 = 0 Hz	(Gleiche Kopp-	δ_2 = - 6,90 ± 0,03 p.p.m.
ν_4 = 3,2 ± 0,6 Hz	lungskonstanten	δ_4 = - 6,95 ± 0,03 p.p.m.
ν_1 =16,8 ± 0,6 Hz	wie ^{1}H-n.m.r.	δ_1 = - 7,18 ± 0,03 p.p.m.
ν_3 =23,1 ± 0,6 Hz	No. 10)	δ_3 = - 7,28 ± 0,03 p.p.m.
(60 MHz)		

des NH-Protons unter Beteiligung der benachbarten OH-Gruppe vermuten, da im Falle von O-Methylsalicylsäuremethylamid in Deuterochloroform mit ebenfalls zwei Aequivalenten Triäthylamin auch bei 55°C noch keine schnelle Austauschreaktion beobachtbar ist. Um unsere Experimente deuten zu können, muss man das folgende, schnell einstellbare Gleichgewichtssystem annehmen:



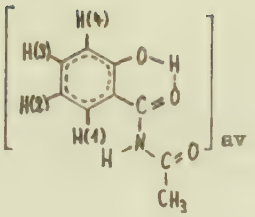
Es ist jedoch nur möglich die Existenz obiger Zustände anzugeben, nicht jedoch deren Konzentrationen, da die Lebensdauer der einzelnen Zustände nicht gleich gross ist.

Die Grösse des Fehlers der von uns bestimmten Benzolprotonenkopplungskonstanten lässt keine ausgeprägte Milieuabhängigkeit der Kopplungskonstanten erkennen.

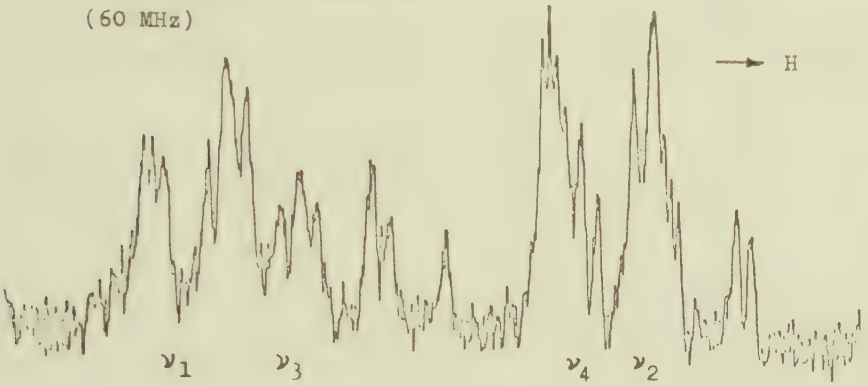
Nur eine geringe Milieuabhängigkeit des Benzolprotonenspektrums findet man bei Salicylsäuredimethylamid (^{1}H-n.m.r. No. 10), da aus sterischen Gründen immer eine mehr oder weniger fixierte Konformation eingehalten werden muss. Trotz der ungünstigen sterischen Wechselwirkung, die nach dem Molekülmodell erwartet wird, scheint auch bei Salicylsäuredimethylamid nach unseren IR.-Untersuchungen (vergl. Unterkapitel V.1.3.; Tabelle V.1.12.) und der Frequenzdifferenz $\Delta\nu_{13}$ eine intramolekulare Wasserstoffbrücke vorhanden zu sein.

Nun betrachten wir noch einige 60 MHz- und 100 MHz-Spektren von N-Acetylsalicylsäureamid (Produktstruktur). Hier begegnen wir der analogen Abhängigkeit wie bei Salicylsäuremethylamid, allerdings in Bezug auf Lösungsmitteleffekte, da ja durch den Zusatz starker Basen, wie z. B. Triäthylamin, eine gelb gefärbte Lösung

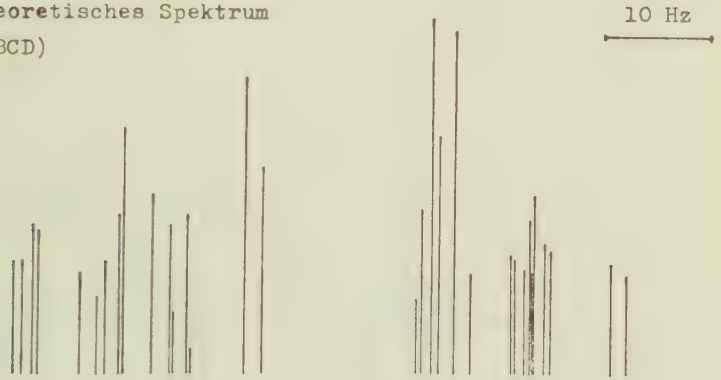
N-Acetylsalicylsäureamid
(Deuterochloroform)



Experimentelles Spektrum
(60 MHz)



Theoretisches Spektrum
(ABCD)

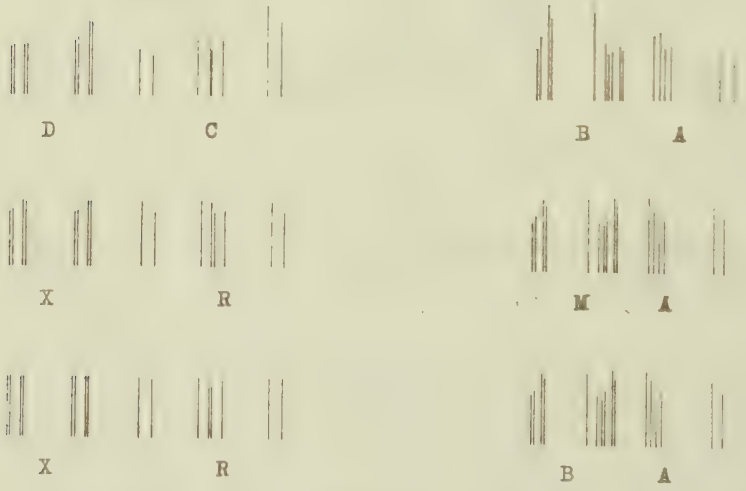


^{1}H-n.m.r. No. 11

N-Acetylsalicylsäureamid (Deuterochloroform)
Experimentelles Spektrum (100 MHz)

10 Hz

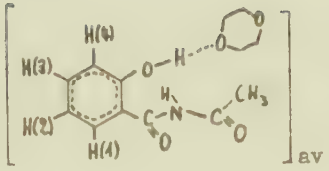
Theoretische Spektren



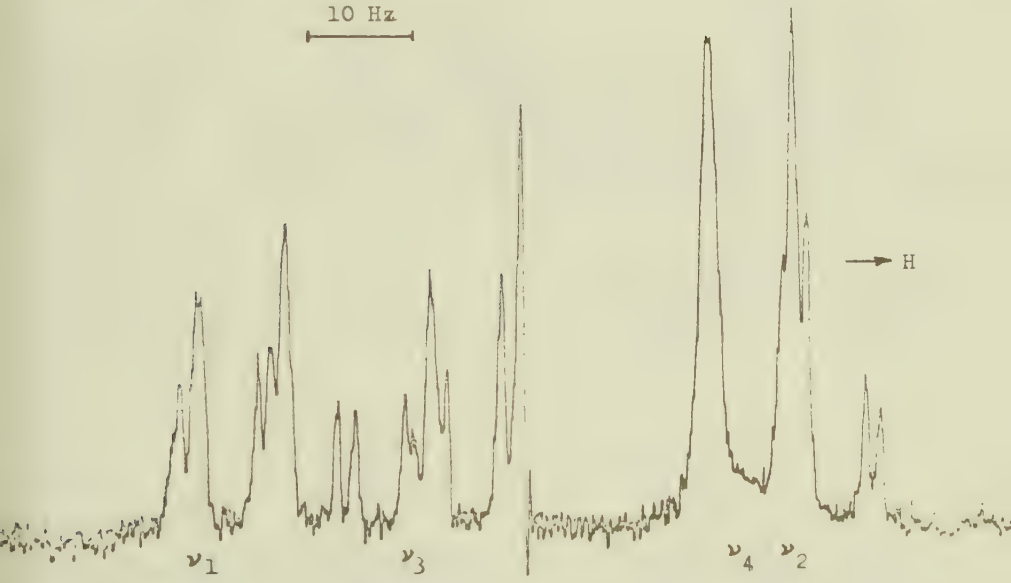
ν_2 = 0 Hz	(Gleiche Kopp-	δ_2 = -6,90 ± 0,02 p.p.m.
ν_4 = 9,8 ± 0,3 Hz	lungskonstan-	δ_4 = -7,00 ± 0,02 p.p.m.
ν_3 =53,9 ± 0,3 Hz	ten wie	δ_3 = -7,44 ± 0,02 p.p.m.
ν_1 =73,8 ± 0,3 Hz	^{1}H-n.m.r.No.11)	δ_1 = -7,64 ± 0,02 p.p.m.

^{1}H-n.m.r. No.12

N-Acetylsalicylsäureamid
(Dioxan)



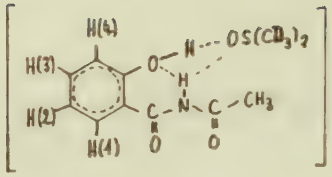
Experimentelles Spektrum
(60 MHz)



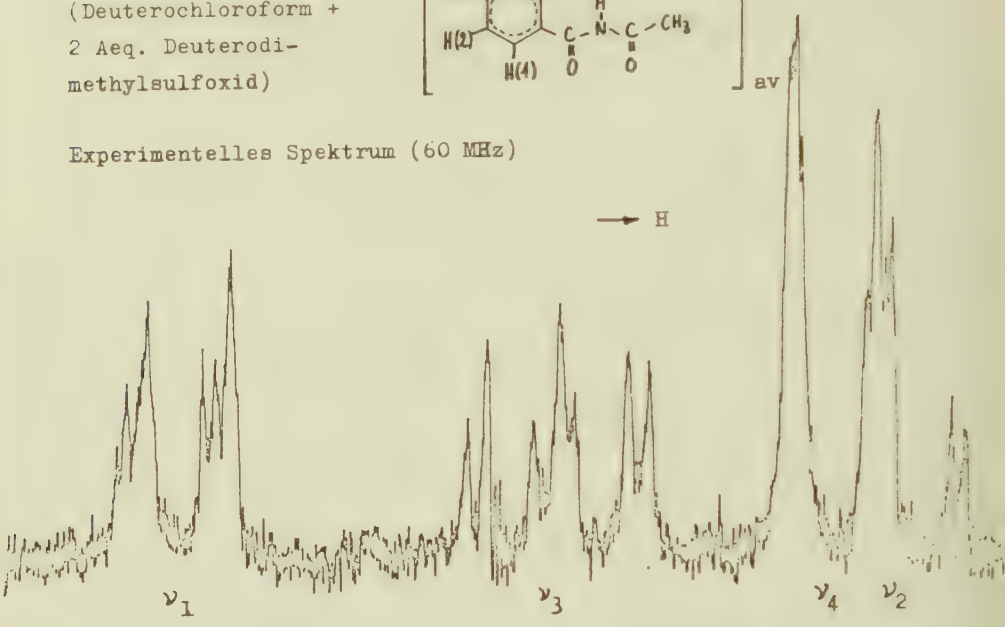
ν_2 = 0 Hz	δ_2 = -6,93 ± 0,03 p.p.m.
ν_4 = 3,4 ± 0,6 Hz	δ_4 = -7,00 ± 0,03 p.p.m.
ν_3 =32,3 ± 0,6 Hz	δ_3 = -7,50 ± 0,03 p.p.m.
ν_1 =50,6 ± 0,6 Hz	δ_1 = -7,80 ± 0,03 p.p.m.

^{1}H-n.m.r. No. 13

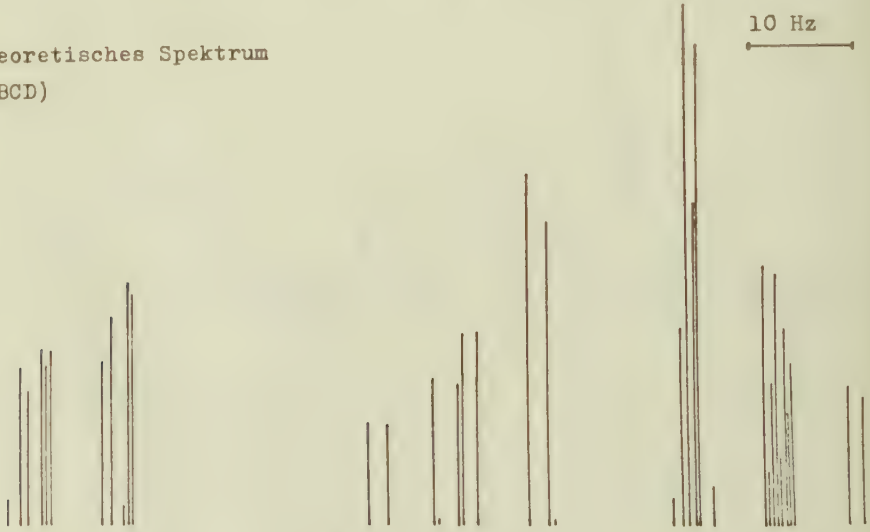
N-Acetylsalicyl-
säureamid
(Deuterochloroform +
2 Aeq. Deuterodi-
methylsulfoxid)



Experimentelles Spektrum (60 MHz)



Theoretisches Spektrum
(ABCD)

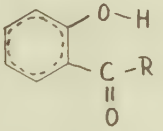


^{1}H-n.m.r. No. 14

entsteht, was uns im nächsten Kapitel beschäftigen wird.

In den Darstellungen ^{1}H-n.m.r. No. 11 und 12 sehen wir die typischen ABCD-Benzolprotonenspektren, aufgenommen im Lösungsmittel Deuterochloroform. Die Spektren ^{1}H-n.m.r. No. 14 und 15, aufgenommen in Deuterodimethylsulfoxid können schon durch eine ABRX-Analyse angenähert werden. Verschiedene Näherungsmethoden können in der Darstellung ^{1}H-n.m.r. No. 12 mit der ABCD-Analyse und dem experimentellen Spektrum bei 100 MHz verglichen werden. Aus den Benzolprotonenspektren von N-Acetylsalicylsäureamid in Deuterochloroform folgt ebenfalls die Existenz der in der Darstellung ^{1}H-n.m.r. No. 11 angegebenen intramolekularen Wasserstoffbrücke.

Das Benzolprotonenspektrum von N-Acetylsalicylsäureamid in Dioxan folgt in der Darstellung ^{1}H-n.m.r. No. 13. Nach unseren IR.-Untersuchungen (Unterkapitel III.2.) existiert in diesem Lösungsmittel ebenfalls ein Gleichgewicht zwischen dem intramolekular gebundenen Zustand und einer Molekülkonformation mit einer Assoziation zwischen der phenolischen OH-Gruppe und Dioxan. Auf Grund der n.m.r.-Untersuchungen kommen wir zum gleichen Ergebnis und bemerken ferner, dass es sich dabei um ein schnell einstellbares Gleichgewicht handelt, da bei 38°C nur ein durchschnittliches Spektrum zu beobachten ist. Die Salicoyl-Carbonylgruppe muss nach der Frequenzdifferenz $\Delta\nu_{13}$ im nicht intramolekular gebundenen Zustand die folgende Konformation annehmen:

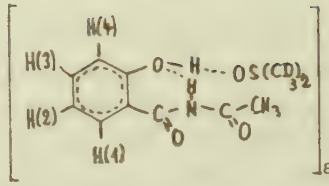


R = $NHCOCH_3$

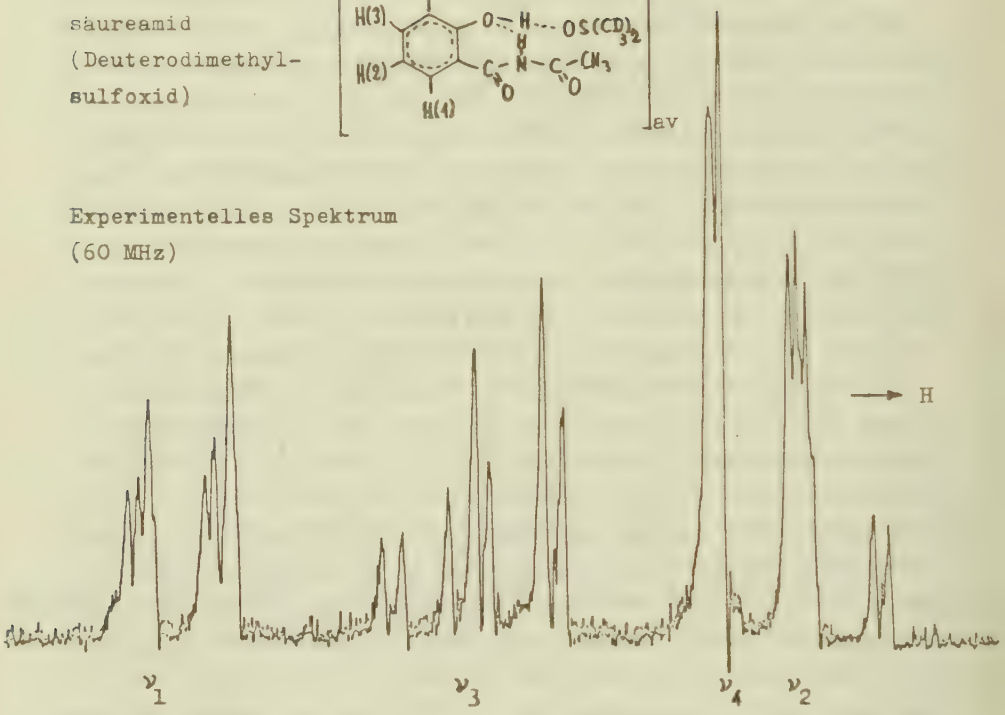
Interessant ist das aus dem Spektrum ^{1}H-n.m.r. No. 14 folgende Ergebnis, nämlich, dass die Zugabe von zwei Aequivalenten Dimethylsulfoxid zur Lösung von N-Acetylsalicylsäureamid in Deuterochloroform die gleiche Wirkung zeigt, wie die Zugabe von Triäthylamin zur Deuterochloroformlösung von Salicylsäuremethylamid (man vergleiche mit ^{1}H-n.m.r. No. 8).

Das Aufbrechen einer intramolekularen Wasserstoffbrücke folgt einmal mehr aus dem Spektrum ^{1}H-n.m.r. No. 15 bzw. No. 16.

N-Acetylsalicyl-
säureamid
(Deuterodimethyl-
sulfoxid)

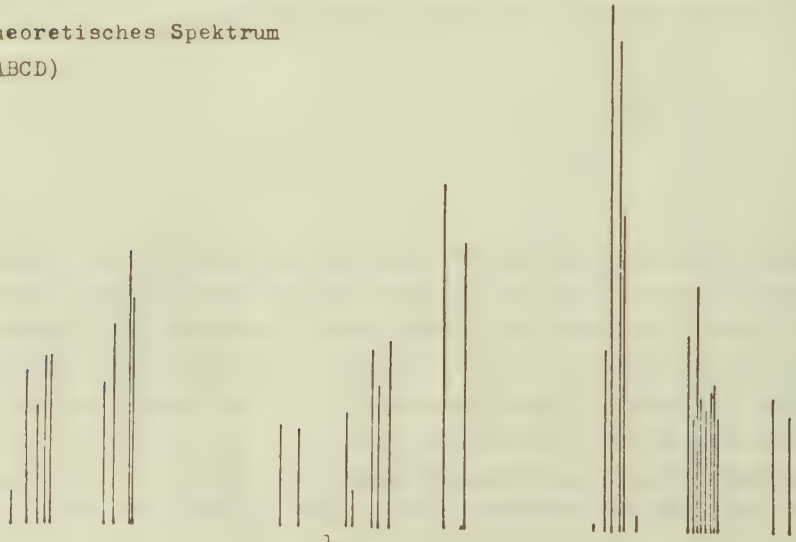


Experimentelles Spektrum
(60 MHz)



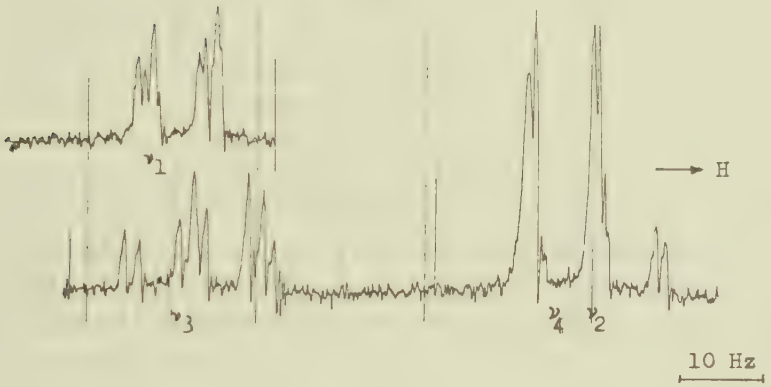
10 Hz

Theoretisches Spektrum
(ABCD)



N-Acetylsalicylsäureamid
(Deuterodimethylsulfoxid)

Experimentelles Spektrum (100 MHz)



Theoretisches Spektrum (ABCD)

^{1}H-n.m.r. No. 16

Parameter zu den Spektren ^{1}H-n.m.r. No. 11, 14, 15 und 16:

N-Acetylsalicylsäureamid (^{1}H-n.m.r. No. 11)

(Deuterochloroform)

Parameter:

$\nu_2 = 0$ Hz	$J_{12} = 8,0 \pm 0,2$ Hz	$\delta_2 = -6,94 \pm 0,03$ p.p.m.
$\nu_4 = 5,9 \pm 0,5$ Hz	$J_{13} = 1,6 \pm 0,2$ Hz	$\delta_4 = -7,04 \pm 0,03$ p.p.m.
$\nu_3 = 33,0 \pm 0,5$ Hz	$\lvert J_{14}\rvert = 0,3 \pm 0,2$ Hz	$\delta_3 = -7,50 \pm 0,03$ p.p.m.
$\nu_1 = 42,9 \pm 0,5$ Hz	$J_{23} = 7,3 \pm 0,2$ Hz	$\delta_1 = -7,66 \pm 0,03$ p.p.m.
(60 MHz)	$J_{24} = 1,2 \pm 0,2$ Hz	
	$J_{34} = 8,6 \pm 0,2$ Hz	

(^{1}H-n.m.r. No. 14)

(Deuterochloroform + 2 Aeq. Deuterodimethylsulfoxid)

$\nu_2 = 0$ Hz	$J_{12} = 8,0 \pm 0,3$ Hz	$\delta_2 = -6,97 \pm 0,03$ p.p.m.
$\nu_4 = 4,2 \pm 0,5$ Hz	$J_{13} = 1,8 \pm 0,3$ Hz	$\delta_4 = -7,02 \pm 0,03$ p.p.m.
$\nu_3 = 28,7 \pm 0,5$ Hz	$\lvert J_{14}\rvert = 0,3 \pm 0,2$ Hz	$\delta_3 = -7,45 \pm 0,03$ p.p.m.
$\nu_1 = 64,9 \pm 0,5$ Hz	$J_{23} = 7,1 \pm 0,3$ Hz	$\delta_1 = -8,05 \pm 0,03$ p.p.m.
(60 MHz)	$J_{24} = 1,1 \pm 0,3$ Hz	
	$J_{34} = 8,6 \pm 0,3$ Hz	

(^{1}H-n.m.r. No. 15)

(Deuterodimethylsulfoxid)

$\nu_2 = 0$ Hz	$J_{12} = 7,6 \pm 0,2$ Hz	$\delta_2 = -7,02 \pm 0,03$ p.p.m.
$\nu_4 = 3,8 \pm 0,5$ Hz	$J_{13} = 1,7 \pm 0,2$ Hz	$\delta_4 = -7,08 \pm 0,03$ p.p.m.
$\nu_3 = 28,9 \pm 0,5$ Hz	$\lvert J_{14}\rvert = 0,4 \pm 0,2$ Hz	$\delta_3 = -7,51 \pm 0,03$ p.p.m.
$\nu_1 = 56,9 \pm 0,5$ Hz	$J_{23} = 7,0 \pm 0,2$ Hz	$\delta_1 = -7,97 \pm 0,03$ p.p.m.
(60 MHz)	$J_{24} = 1,1 \pm 0,2$ Hz	
	$J_{34} = 7,9 \pm 0,2$ Hz	

(^{1}H-n.m.r. No. 16)

(Deuterodimethylsulfoxid)

$\nu_2 = 0$ Hz		$\delta_2 = -7,13 \pm 0,02$ p.p.m.
$\nu_4 = 4,4 \pm 0,3$ Hz	(Gleiche Kopplungskonstanten wie ^{1}H-n.m.r. No. 15)	$\delta_4 = -7,18 \pm 0,02$ p.p.m.
$\nu_3 = 47,1 \pm 0,3$ Hz		$\delta_3 = -7,60 \pm 0,02$ p.p.m.
$\nu_1 = 89,3 \pm 0,3$ Hz		$\delta_1 = -8,02 \pm 0,02$ p.p.m.
(100 MHz)		

Zusammenfassend können wir feststellen, dass dank der Analyse der Benzolprotonenspektren eine elegante Unterscheidung zwischen der Edukt- und Produktstruktur möglich ist. Wenn die Spektren einer genauen Analyse unterzogen werden, so ist eine Aussage über die Konformation der Substituenten möglich. Es gelang ferner den Einfluss von Substituenten in verschiedenen Konformationen auf die chemischen Verschiebungen der Benzolprotonen durch das modifizierte Additivitätsverfahren der Substituenteneffekte zu beschreiben.

Nach der Betrachtung der Benzolprotonenspektren unserer Phenole wollen wir uns denjenigen der Phenolate zuwenden. Wir müssen eine Anzahl von Modellverbindungen zur Produktstruktur untersuchen, um die n.m.r.-Parameter des hypothetischen Phenolatsalzes von N-Acetylsalicylsäureamid wenn immer möglich quantitativ voraussagen zu können. Dazu soll eine eventuelle Anwendung des modifizierten Additivitätsverfahrens der Substituenteneffekte geprüft werden. Aus diesem Grunde wird auch das Salz eines Aniliniumderivates herbeigezogen.

Die ^{1}H-n.m.r.-Spektren der Natriumsalze von den in der Tabelle II.3.3.2. aufgeführten Phenolderivaten lassen nur anhand der Benzolprotonensignale charakteristische Aenderungen gegenüber den Spektren der Phenole erkennen.

Bei Phenolatsalzen erwarten wir durch die Wirkung von +M- und +I-Effekten des Substituenten $-O^{\ominus}$ eine Zunahme der Elektronendichte im aromatischen Kern, was zu einer Vergrösserung der Abschirmkonstante von Benzolprotonen, gegenüber dem Zustand in den entsprechenden Phenolen führen muss und damit zu einer Verschiebung der Signale nach grösserem Feld. Bei Aniliniumsalzen würde man, bedingt durch den -I-Effekt der $-NH_3^{\oplus}$ -Gruppe eine Verminderung der Abschirmkonstante von Benzolprotonen erwarten.

Eine ausführliche Diskussion der chemischen Verschiebung unserer vier Benzolprotonen als Funktion der M- und I-Effekte von Substituenten ist jedoch nur im Falle der ^{13}C-Resonanz sinnvoll. Zur Beschreibung der Wirkung von elektrischen Feldern der geladenen Substituenten (z. B. $-O^{\ominus}$) kann die nur auf relativ einfache und symmetrische Moleküle anwendbare Theorie der Reaktionsfelder [87]

bis [89] nicht herbeigezogen werden.

In Analogie zu den Ergebnissen an Phenolen (Unterkapitel II.3. 3.) soll nun zur Ueberprüfung einer möglichen Beschreibung der Verschiebungsparameter von Benzolprotonen mit Hilfe des modifizierten Additivitätsverfahrens der Substituenteneffekte eine Betrachtung der in der Tabelle III.3.3.1. angegebenen Parameter folgen. Zur Bestimmung der Parameter wurden die Benzolprotonenspektren wieder einer genauen Analyse unterzogen. Die Spektren der Phenole mit dem allgemeinen Substituenten-CONHR in ortho-Stellung kann man näherungsweise durch eine ABRX-Teilspektrenanalyse sehr gut beschreiben.

Vergleicht man mit den in der Tabelle II.3.2. angegebenen Daten, so fällt auf, dass die Konstanz des Differenzenterms $\Delta\nu_{24}$ auch bei den von uns untersuchten Phenolatsalzen relativ gut erfüllt ist:

Phenolatsalze: $\Delta\nu_{24} = -21 \pm 4$ Hz

Phenolderivate: $\Delta\nu_{24} = -3{,}2 \pm 1$ Hz (in Deuterodimethylsulfoxid

Verbindung	δ_3 (p.p.m.)	$\Delta\nu_{13}$ (Hz)	$\Delta\nu_{32}$ (Hz)	$\Delta\nu_{24}$ (Hz)
o-Hydroxiacetophenon Na-Salz	-7,00	30,9	54,5	-24,6
Salicylsäureamid Na-Salz	-7,05	43,9	44,1	-17,2
Salicylsäuremethylamid Na-Salz	-7.00	47,0	46,5	-19
Salicylsäuredimethylamid Na-Salz	-6,83	-3,3	50,4	-19,5
Anthraniliumtrifluoracetat	-7,45	23,5	16,7	- 3,8

Tabelle III.3.3.1.: Darstellung der Benzolprotonen-Verschiebungsparameter zum modifizierten Additivitätsverfahren der Substituenteneffekte von Salzen.

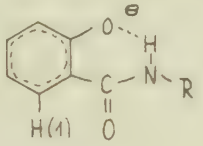
Text zu Tabelle III.3.3.1.: Die Phenolatsalze wurden durch Zugabe von 1,1 Aequivalenten Natriumhydrid-Emulsion zur Lösung des entsprechenden Phenols in Deuterodimethylsulfoxid hergestellt. Die Messungen erfolgten an 0,3 bis 0,1 molaren Lösungen. Der Fehler der chemischen Verschiebung δ_3 beträgt $\pm$ 0,03 p.p.m. und derjenige der Differenzenterme $\pm$ 1 Hz.

Auch die Differenzen der Frequenzen $\Delta\nu_{32}$ sind bei den Phenolatsalzen ebenfalls nur wenig von der Gruppe R' des allgemeinen Substituenten-COR' abhängig. Der durchschnittliche Betrag lautet:

$$\Delta\nu_{32} = 49 \pm 5 \text{ Hz}$$

Die konstanten Beträge der Differenzenterme $\Delta\nu_{24}$ und $\Delta\nu_{32}$ unterscheiden sich deutlich von denjenigen der Phenole (Tabelle II.3.3.2.) und sind deshalb zur allgemeinen Beschreibung der Verschiebungsparameter geeignet.

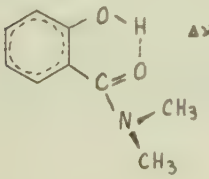
Die Differenzen $\Delta\nu_{13}$ sind bei denjenigen Verbindungen am grössten, deren Phenolatsalze durch eine intramolekulare Wasserstoffbrücke ausgezeichnet werden:



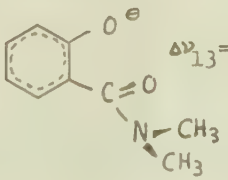
R = H, CH_3

$\Delta\nu_{13} = 45 \pm 5$ Hz

Der Carbondimethylamid-Substituent in Salicylsäuredimethylamid liegt auf Grund von sterischen Wechselwirkungen in einer fixierten Konformation vor, was auch für das Phenolatsalz gelten muss und es erstaunt deshalb nicht, dass der Betrag der Differenz $\Delta\nu_{13}$ relativ klein ist:



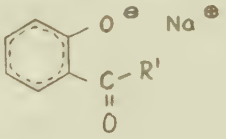
$\Delta\nu_{13}$=-5,1±1Hz (Deuterodimethylsulfoxid)



$\Delta\nu_{13}$=-3,3Hz±1Hz

Unser Darstellungsverfahren ermöglicht folglich auch hier eine Aussage über die Molekülkonformation.

In der Tabelle III.3.3.1. fallen uns die relativ grossen Differenzen $\Delta\nu_{13}$ bei Phenolatsalzen, die keine intramolekularen Wasserstoffbrücken ausbilden können, auf. Es handelt sich um Verbindungen der allgemeinen Formel



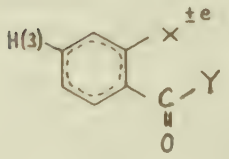
mit den relativ kleinen Gruppen R' und den folgenden Beträgen für $\Delta\nu_{13}$:

R' = H	$\Delta\nu_{13}$ = 36 Hz	
= CH_3	= 30,9 Hz	(60 MHz)
= OCH_3	= 35,7 Hz	

Eine Interpretation dieser Daten gelang unter Heranziehung von aus den Untersuchungen über die "long range" Kopplungen folgenden Ergebnissen[1].

Der grösste im Benzolprotonenspektrum beobachtbare Effekt nach der Ionisation der phenolischen OH-Gruppe ($X^{\ominus}$) bzw. Protonierung der Aminogruppe ($X^{\oplus}$) besteht in einer Verschiebung (relativ zum Standard Tetramethylsilan) der meisten Signale in Abhängigkeit des Vorzeichens der Ladung $\pm$ e am Substituenten X. Die Richtung dieser zusätzlichen Verschiebung stimmt mit der bereits erwähnten Erwartung überein.

Zur quantitativen Beschreibung dieser Verschiebungsänderung eignet sich besonders die chemische Verschiebung des Protons H(3),



X = O, NH_3

Y = variabel

da sich dieser Kern weder in ortho-Position zum Substituenten X befindet, noch durch den konformationsabhängigen Anisotropieeffekt des Substituenten-COY wesentlich beeinflusst wird. Eine Zusammenfassung der durch-

[1] E. Grell: Unveröffentlichte Arbeiten.

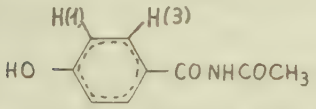
schnittlichen Daten folgt in der Tabelle III.3.3.2..

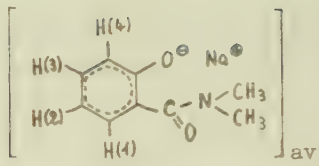
Verbindungen	Lösungsmittel	δ_3 (p.p.m.)	$\delta_{3_{Salz}}$ (p.p.m.)	$\delta_{3_{Salz}} - \delta_3$ (p.p.m.)
Phenole	$(CD_3)_2SO$	-7,45±0,15		
Na-Phenolate	$(CD_3)_2SO$		-6,95±0,1	0,50±0,1
Anthranilsäureamid	$CDCl_3$/ $(CD_3)_2SO$	-7,17±0,03		
				-0,30±0,06
Anthraniliumtrifluoracetat	$CDCl_3$/ $(CD_3)_2SO$		-7,45±0,04	

Tabelle III.3.3.2.: Einfluss der Ladung auf die chemische Verschiebung des Protons H(3).
(Konzentrationen: 0,3 bis 0,1 m).

Auf den folgenden Seiten werden die Spektren (^{1}H-n.m.r. No. 17 und 18) und Parameter einiger bereits erwähnten und ebenfalls in 0,3 bis 0,1 molaren Lösungen untersuchten Salze angegeben. Eine zusätzliche Diskussion dieser Spektren erübrigt sich.

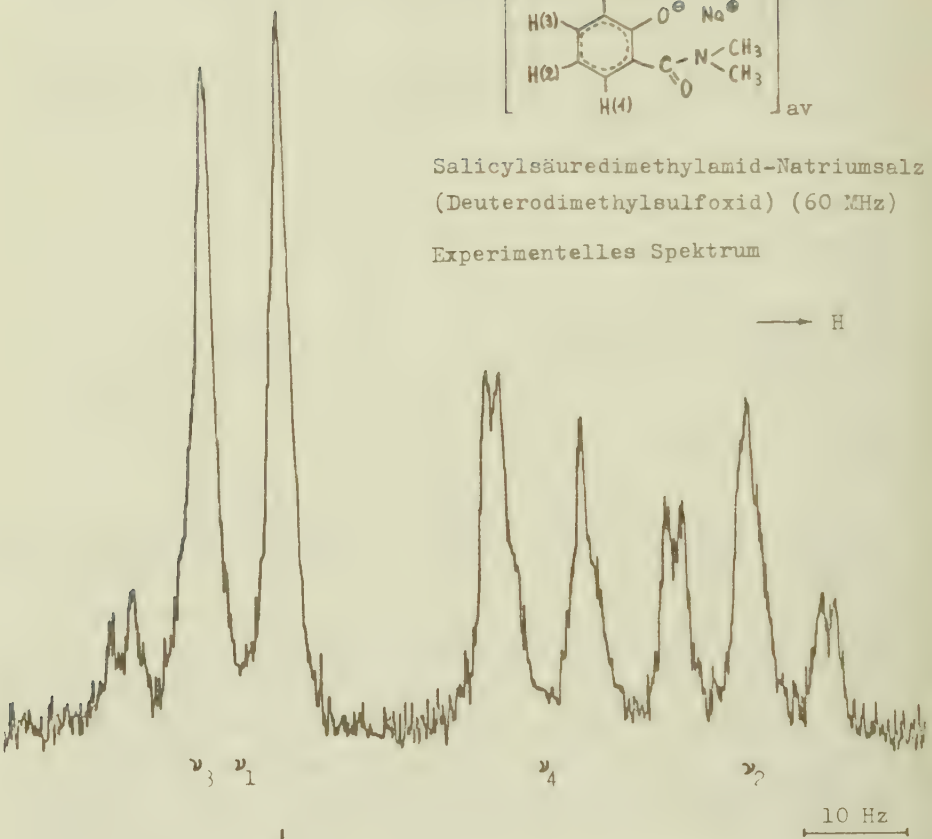
Wie ändern sich nun die Kopplungskonstanten beim Uebergang von einem Phenolderivat zum entsprechenden Phenolatsalz? Bei para-substituierten Derivaten, wie z. B. N-Acetyl-p-hydroxibenzamid ist die meta-Kopplungskonstante J_{13} im Phenol grösser als beim Phenolat. Diese Aenderung stellt ein weiteres Beispiel für den möglichen Einfluss von Resonanzeffekten auf die Kopplungskonstante J_{ortho} dar und wurde auch von W.B. Smith und T.J. Kent [90] an anderen Verbindungen beobachtet. Im Falle der ortho-substituierten Verbindungen wie Salicylsäuremethylester, o-Hydroxiacetophenon und Salicylaldehyd sind die ortho-Kopplungskonstanten J_{34} kleiner als bei den entsprechenden Phenolaten. Für die Kopplungskonstanten J_{34} der Salicylsäureamidderivate und ihren konjugaten Basen scheint hingegen gerade die umgekehrte Reihenfolge zu gelten. An den anderen Kopplungskonstanten kann unter Berücksichtigung des Fehlers von ± 0,2 Hz keine Aenderung festge-



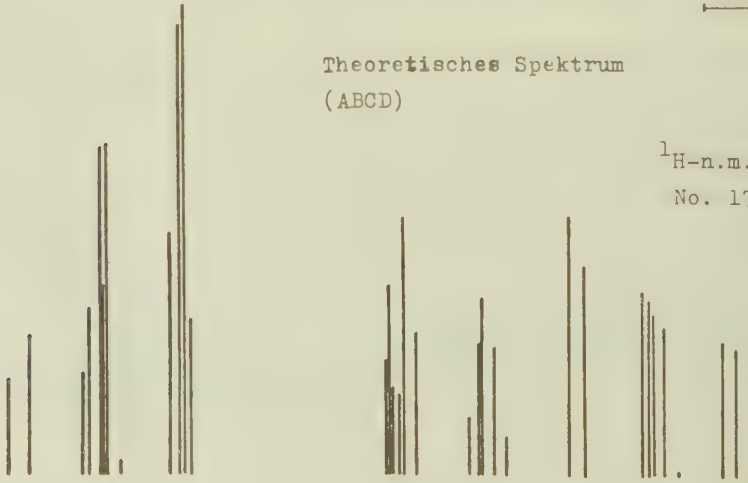


Salicylsäuredimethylamid-Natriumsalz
(Deuterodimethylsulfoxid) (60 MHz)

Experimentelles Spektrum



Theoretisches Spektrum
(ABCD)



^{1}H-n.m.r.
No. 17

Parameter zu den Spektren ^{1}H-n.m.r. No. 17 und 18:

Salicylsäuredimethylamid-Natriumsalz (^{1}H-n.m.r. No. 17)
(Deuterodimethylsulfoxid)
Parameter:

ν_2 = 0 Hz	J_{12} = 7,9 ± 0,3 Hz	δ_2 = - 5,99 ± 0,03 p.p.m.
ν_4 = 19,5 ± 0,6 Hz	J_{13} = 2,0 ± 0,3 Hz	δ_4 = - 6,31 ± 0,03 p.p.m.
ν_1 = 47,1 ± 0,6 Hz	$\lvert J_{14}\rvert$ = 0,2 ± 0,2 Hz	δ_1 = - 6,78 ± 0,03 p.p.m.
ν_3 = 50,4 ± 0,6 Hz	J_{23} = 7,1 ± 0,3 Hz	δ_3 = - 6,83 ± 0,03 p.p.m.
(60 MHz)	J_{24} = 1,2 ± 0,3 Hz	
	J_{34} = 8,1 ± 0,3 Hz	

Salicylsäureamid-Natriumsalz (^{1}H-n.m.r. No. 18)
(Deuterodimethylsulfoxid)
Parameter:

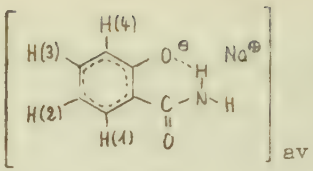
ν_2 = 0 Hz	(Gleiche Kopp-	δ_2 = - 6,31 ± 0,03 p.p.m.
ν_4 = 17,2 ± 0,5 Hz	lungskonstanten	δ_4 = - 6,60 ± 0,03 p.p.m.
ν_3 = 44,1 ± 0,5 Hz	wie ^{1}H-n.m.r.	δ_3 = - 7,05 ± 0,03 p.p.m.
ν_1 = 88,0 ± 0,5 Hz	No. 17)	δ_1 = - 7,78 ± 0,03 p.p.m.
(60 MHz)		

Salicoylglycinamid-Natriumsalz
(Deuterodimethylsulfoxid)
Parameter:

ν_2 = 0 Hz	(Gleiche Kopp-	δ_2 = - 6,11 ± 0,03 p.p.m.
ν_4 = 18,2 ± 0,5 Hz	lungskonstanten	δ_4 = - 6,41 ± 0,03 p.p.m.
ν_3 = 49,5 ± 0,5 Hz	wie ^{1}H-n.m.r.	δ_3 = - 6,93 ± 0,03 p.p.m.
ν_1 = 93,7 ± 0,5 Hz	No. 17)	δ_1 = - 7,67 ± 0,03 p.p.m.
(60 MHz)		

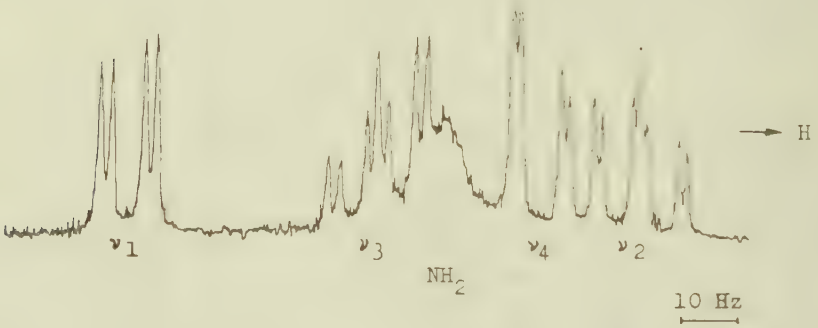
Salicylsäuremethylester-Natriumsalz
(Deuterodimethylsulfoxid)
Parameter:

ν_2 = 0 Hz	J_{12} = 8,0 ± 0,2 Hz	δ_2 = - 6,00 ± 0,03 p.p.m.
ν_4 = 27,5 ± 0,5 Hz	J_{13} = 1,9 ± 0,2 Hz	δ_4 = - 6,46 ± 0,03 p.p.m.
ν_3 = 58,6 ± 0,5 Hz	$\lvert J_{14}\rvert$ = 0,2 ± 0,2 Hz	δ_3 = - 6,97 ± 0,03 p.p.m.
ν_1 = 94,3 ± 0,5 Hz	J_{23} = 6,7 ± 0,2 Hz	δ_1 = - 7,57 ± 0,03 p.p.m.
(60 MHz)	J_{24} = 1,2 ± 0,2 Hz	
	J_{34} = 8,6 ± 0,2 Hz	



Salicylsäureamid-Natriumsalz
(Deuterodimethylsulfoxid)

Experimentelles Spektrum
(60 MHz)



Theoretisches Spektrum
(ABCD)

stellt werden.

Dank den in diesem Unterkapitel diskutierten Ergebnissen können wir nun die Benzolprotonenresonanz-Eigenschaften des hypothetischen Phenolatsalzes von N-Acetylsalicylsaureamid als eine der in Betracht zu ziehenden Intermediatstruktur-Möglichkeiten voraussagen. Wir erinnern uns, dass sowohl die Benzolprotonenspektren der Edukt-, als auch der Produktstruktur in Deuterochloroform nur durch eine ABCD-Analyse zu charakterisieren sind. Einem Basenzusatz folgt ein Uebergang in ein durch eine ABRX-Näherung beschreibbares Benzolprotonenspektrum und eine Verschiebung der Signale nach höherem Feld, falls die Basenstärke zu einer Deprotonierung des phenolischen Hydroxyls ausreicht.

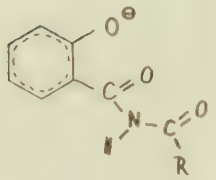
IV. Kapitel

INTERMEDIATSTRUKTUR

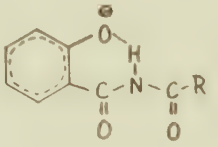
IV.1. Bestimmung der Intermediatstruktur (gelbe Salze)

Im I. Kapitel wurde auf die gelb gefärbten Salze, welche als stabile Zwischenprodukte im Verlauf der Acylwanderungsreaktion nach Mc Connan-Titherley von Acylsalicylsäureamiden entstehen, hingewiesen. Im Folgenden wollen wir nun die im II. und III. Kapitel erwähnten spektroskopischen Methoden zur Struktur- bzw. Konformationsaufklärung der Intermediatstruktur anwenden. Anschliessend sollen einige ausgewählte Eigenschaften dieses Zwischenproduktes untersucht werden. Wir schliessen dieses Kapitel mit dem Nachweis eines weiteren, nicht gelb gefärbten Zwischenproduktes ab.

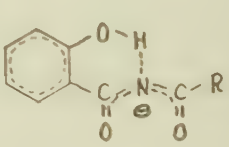
Welche Strukturen bzw. Konformationen des gelb gefärbten Anions unseres Salzes sind nun in Betracht zu ziehen? Prinzipiell müssen wir die nachfolgenden Phenolat- und Cyclolstrukturen in ihren möglichen tautomeren und prototropen Zustanden berücksichtigen:



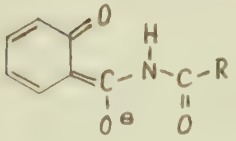
IV.1



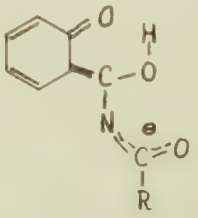
IV.2



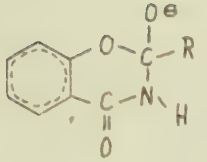
IV.3



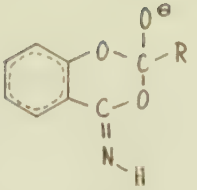
IV.4



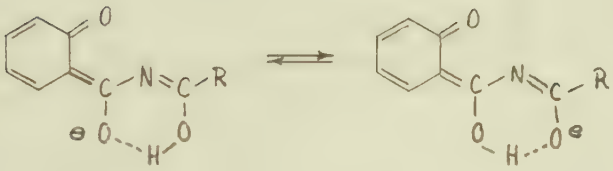
IV.5



IV.6



IV.7



IV.8 IV.9

Unter Anwendung von spektroskopischen Methoden wollen wir nun untersuchen, welche der angegebenen Möglichkeiten ausgeschlossen werden können. Auf eine Einteilung der Darstellung nach einzelnen spektroskopischen Methoden, wie in den beiden vorangehenden Kapiteln, wollen wir hier verzichten und unser Problem in den Vordergrund stellen.

W. Schneider begann bereits die spektroskopische Untersuchung der Intermediatstruktur und glaubte die Struktur IV.1 ausschliessen zu können, was nicht mit unseren Befunden übereinstimmen wird. Ausser der schon von W. Schneider angewandten UV.- bzw. IR.-Spektroskopie wird in dieser Untersuchung auch die magnetische Kernresonanz herbeigezogen. Eine Anwendung der ^{14}N-Resonanz zur Lösung unseres Problems war jedoch nicht möglich, da die sehr grossen Linienbreiten von Phenolatsalzen eine Unterscheidung zwischen Amid- und Imid-Stickstoffkernen nicht erlaubten.

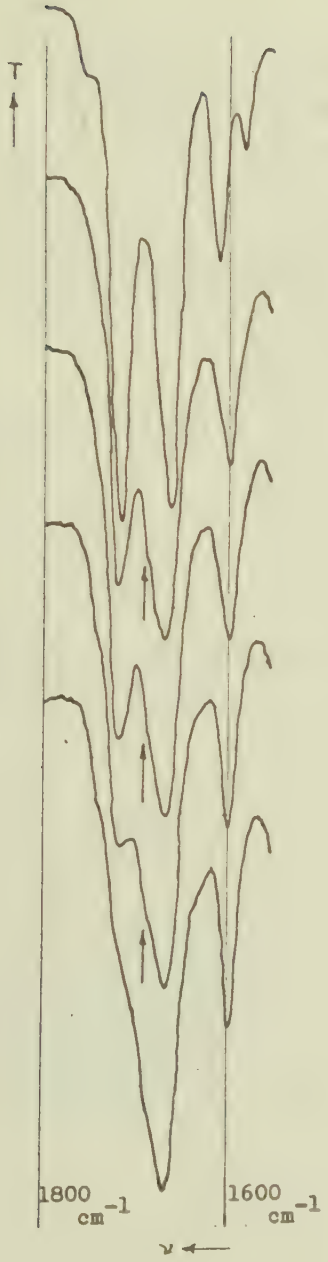
Zuerst wollen wir die Anzahl der in unserer Intermediatstruktur vorhandenen Carbonylgruppen bestimmen. Im Carbonylabsorptionsgebiet des IR.-Spektrums der Triäthylammoniumsalze von O- oder N-Acetylsalicylsäureamid im Lösungsmittel Methylenchlorid (man vergleiche das Teilspektrum IR. No. 5) beobachtet man eine einzige,

O-Acetylsalicylsäureamid (CH_2Cl_2/ $N(Et)_3$)

N-Acetylsalicylsäureamid (CH_2Cl_2/ $N(Et)_3$)

IR.No.5: Carbonylabsorption der Triäthylammoniumsalze von O- und N-Acetylsalicylsäureamid.

intensive Bande bei der Wellenzahl 1668 $\pm$ 3 cm^{-1}. Die Halbwertsbreite dieser Bande ist relativ gross im Vergleich zu denjenigen der Amid- und Lactambanden verschiedener Modellverbindungen. Die beobachtete Carbonylabsorption des Salzes muss deshalb als Superposition von mindestens zwei intensiven Banden interpretiert werden. Man kann diese Superposition experimentell demonstrieren, durch Aufnahme der Spektren von Lösungen mit verschiedenen Triäthylaminkonzentrationen im Falle des N-Acetylsalicylsäureamides (IR. No. 6) und durch Messungen bei konstanter Triäthylaminkonzentration, jedoch zu verschiedenen Zeiten an Lösungen von O-Acetylsalicylsäureamid (IR. No. 7). Während die Intensität der einen Imid- (IR. No. 6) bzw. Esterbande (IR. No. 7) in diesen Teilspektren abnimmt, kann man eine allmähliche Verbreitung und Intensitätszunahme der anderen Absorptionsbande feststellen. Die IR.-Untersuchungen von ^{18}O-Isotopeneffekten am Triäthylammoniumsalz von N-Acetylsalicylsäureamid erlauben keinen Ausschluss der angegebenen Interpretation. Beim Uebergang von N-Acetylsalicylsäureamid zum gelben Salz ist also kaum eine Aenderung der Bandenlage der Salicoylcarbonyl-Schwingung feststellbar.



N-Acetylsalicylsäureamid
0,06 molar in Methylenchlorid

+ 0,67 Aeq. Triäthylamin

+ 1,0 Aeq. Triäthylamin

+ 1,5 Aeq. Triäthylamin

+ 2,5 Aeq. Triäthylamin

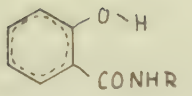
IR. No. 6: Carbonylabsorption von N-Acetylsalicylsäureamid in Abhängigkeit der Triäthylaminkonzentration.

O-Acetylsalicylsäureamid
0,06 molar in Methylenchlorid

O-Acetylsalicylsäureamid
0,06 molar in Methylenchlorid + 4 Aeq. Triäthylamin

- Aufnahme: 7 min. nach $N(CH_2CH_3)_3$-Zugabe
- Aufnahme: 16 min. nach $N(CH_2CH_3)_3$-Zugabe
- Aufnahme: 26 min nach $N(CH_2CH_3)_3$-Zugabe
- Aufnahme: 40 min. nach $N(CH_2CH_3)_3$-Zugabe

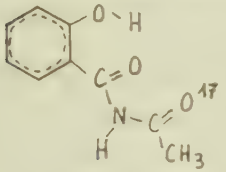
IR. No. 7: Carbonylabsorption von O-Acetylsalicylsäureamid im System Triäthylamin/Methylenchlorid in Abhängigkeit der Zeit.



R = $COCH_3$

Die Existenz der zweiten Imid-Carbonylgruppe des Substituenten R können wir sehr einfach durch ^{17}O-n.m.r.-Messungen an einer markierten Verbindung beweisen oder ausschliessen.

Die Untersuchungen an einer 1,2 molaren Lösung von N-Acetylsalicylsäureamid mit einem ^{17}O-Gehalt von ca. 4% in Chloroform, enthaltend fünf Aequivalente Triäthylamin ergaben folgende Parameter:



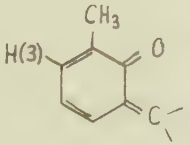
$\delta = -350 \pm 5$ p.p.m.
Halbwertsbreite $\Delta = 1500$ Hz
(externe Referenzverbindung: H_2O)

Aus dem Betrag der chemischen Verschiebung (s. Unterkapitel III.3.2.) folgt eindeutig, dass die markierte Imidcarbonylgruppe im Anion des Salzes ebenfalls existiert. Bemerkenswert an den obigen Ergebnissen ist die sehr grosse Linienbreite, die vorwiegend durch die Wechselwirkung zwischen dem O^{17}-Quadrupol und dem Feldgradienten der negativen Ladung im Anion bedingt werden dürfte.

Nach den bisherigen Untersuchungen können wir alle diejenigen der in Frage kommenden Strukturen unseres gelben Anions mit weniger als zwei Carbonylgruppen, nämlich IV.6, IV.7, IV.8 und IV.9 ausschliessen.

Nun müssen wir entscheiden, ob die zweite CO-Gruppe einem Imid- (z. B. der Struktur IV.1) oder einem chinoiden System (z. B. der Struktur IV.4) zuzuordnen ist. Dazu betrachten wir die n.m.r.-spektralen Eigenschaften des zu dieser Unterscheidung geeigneten N-Acetylkresotinsäureamides.

Aus den Protonenresonanz-Untersuchungen von J.N. Shoolery [108] folgt, dass man bei einer chinoiden Struktur, wie z. B.

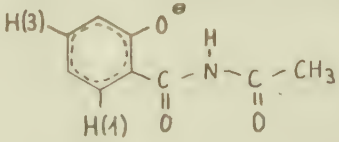


für die Kopplungskonstante $J_{CH_3,H(3)}$ einen Betrag von ca. 1,5 Hz erwarten würde, im Gegensatz zu den deutlich kleineren Beträgen der entsprechenden "long range"-Kopplungskonstanten von vergleichbaren aromatischen Systemen. Da nun der Betrag der am gelben Triäthylammoniumsalz von N-Acetylkresotinsäureamid in Deuterochloroform gemessenen Konstante kleiner oder gleich 0,6 Hz war, ist keine chinoide Struktur möglich und wir dürfen die prinzipiell möglichen Strukturen IV.4, IV.5, IV.8 und IV.9 ebenfalls ausschliessen. Folglich existiert von den ursprünglich zur Diskussion stehenden Strukturen nur noch die Phenolatstruktur IV.1 (bzw. IV.2 und IV.3).

Im Gegensatz zu den Arbeiten von W. Schneider gelang es uns also die cyclolartige Struktur IV.6 auszuschliessen. Nachdem nun eine Lösung des Strukturproblems möglich war, wollen wir uns für die Konformation des gelben Anions unseres Phenolatsalzes von N-Acetylsalicylsäureamid interessieren.

Zur Untersuchung der möglichen Konformationen des Phenolations ist gemäss den in den beiden vorangehenden Kapiteln dargestellten Ergebnissen die Protonenresonanz-Spektroskopie geeignet. In diesem Zusammenhang ist noch zu beachten, dass die Protonenresonanzspektren der gelben Salze von O- und N-Acetylsalicylsäureamid jeweils in jedem von uns verwendeten Lösungsmittel identisch waren. Grössere, charakteristische Aenderungen, im Vergleich zu den Spektren von O- und N-Acetylsalicylsäureamid sind nur anhand der Verschiebungen von Signalen aromatischer Protonen sichtbar.

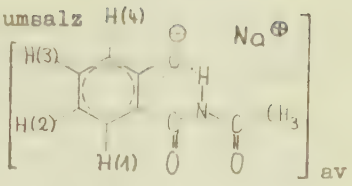
Zur Konformationsbestimmung des Phenolations kann das im Unterkapitel II.3.3. beschriebene, modifizierte Additivitätsverfahren der Substituenteneffekte herbeigezogen werden. Nach den Angaben in den Unterkapiteln II.3.3. und III.3.3. erwarten wir für die folgende Konformation des Anions im Lösungsmittel Deuterodimethylsulfoxid

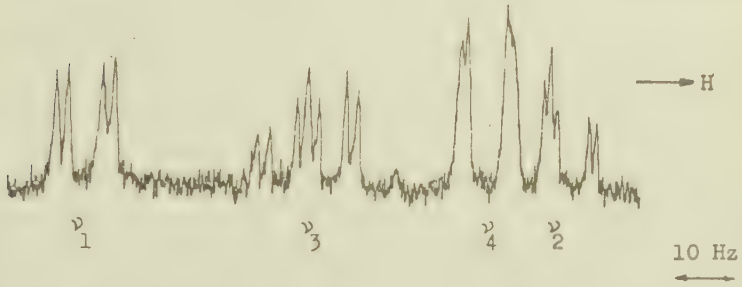


IV.2

N-Acetylsalicylsäureamid-Natriumsalz
(Deuterodimethylsulfoxid)

Experimentelles Spektrum
(60 MHz)





Parameter:

$\nu_2 = 0$ Hz	$\delta_2 = -6{,}28 \pm 0{,}03$ p.p.m.
$\nu_4 = 16 \pm 2$ Hz	$\delta_4 = -6{,}56 \pm 0{,}03$ p.p.m.
$\nu_3 = 50 \pm 2$ Hz	$\delta_3 = -7{,}11 \pm 0{,}03$ p.p.m.
$\nu_1 = 88 \pm 2$ Hz	$\delta_1 = -7{,}74 \pm 0{,}03$ p.p.m.

(60 MHz)

Die zum modifizierten Additivitätsverfahren der Substituenteneffekte benötigten, experimentell bestimmten Parameter lauten folglich:

$\Delta\nu_{13} = 38 \pm 4$ Hz
$\Delta\nu_{32} = 50 \pm 4$ Hz
$\Delta\nu_{24} = -16 \pm 4$ Hz

$\delta_3 = -7{,}11 \pm 0{,}03$ p.p.m.

(60 MHz)

die Verschiebungsparameter

$$\delta_{3(\text{Salz})} - \delta_{3(\text{N-Acetyl-salicylsäureamid})} = 0{,}5 \pm 0{,}1 \text{ p.p.m.}$$

$$\Delta\nu_{13} = 45 \pm 5 \text{ Hz}$$
$$\Delta\nu_{32} = 49 \pm 5 \text{ Hz}$$
$$\Delta\nu_{24} = -21 \pm 4 \text{ Hz}$$
$$(60 \text{ MHz})$$

$$\therefore \quad \delta_{3(\text{Salz})} = 7{,}0 \pm 0{,}1 \text{ p.p.m.}$$

Unsere Erwartung stimmt sehr gut mit den experimentell bestimmten Parametern (s. Darstellung ^{1}H-n.m.r. No. 19) überein. Damit kann die Konformation IV.2 nicht, hingegen die Konformation IV.1 als bevorzugter Zustand ausgeschlossen werden. Der grösste, beobachtbare Effekt im Spektrum nach der Ionisierung der phenolischen OH-Gruppe besteht in der Verschiebung fast aller Signale der aromatischen Protonen nach höherem Feld, was ja sehr typisch für Phenolate ist und einmal mehr die angegebene Struktur bestätigt. Ferner wird durch den Betrag von $\Delta\nu_{13}$ die Anwesenheit einer Carbonylgruppe als Substituent am aromatischen Ring und ihre durchschnittliche Stellung gegenüber dem Proton H(1) charakterisiert, die ebenfalls mit unserer Erwartung übereinstimmt. Das Benzolprotonenspektrum des Natriumsalzes von N-Acetylsalicylsäureamid unterscheidet sich deshalb kaum von den Spektren der entsprechenden Salze von Salicylsäureamid bzw. -methylamid (man vergleiche die Darstellung ^{1}H-n.m.r. No. 18).

Aehnliche Verhältnisse wie bei den Natriumsalzen der Acetylsalicylsäureamide sind bei den entsprechenden Triäthylammoniumsalzen im Lösungsmittel Deuterochloroform zu beobachten (^{1}H-n.m.r. No. 20). Die Parameter des Benzolprotonenspektrums und diejenigen des modifizierten Additivitätsverfahren der Substituenteneffekte lauten:

$\nu_2 = 0$ Hz $\quad J_{12} = 8{,}1 \pm 0{,}2$ Hz $\quad \delta_2 = -6{,}63 \pm 0{,}03$ p.p.m.
$\nu_4 = 8{,}5 \pm 0{,}5$ Hz $\quad J_{13} = 1{,}9 \pm 0{,}2$ Hz $\quad \delta_4 = -6{,}77 \pm 0{,}03$ p.p.m.

ν_3 =37,2 ± 0,5 Hz $|J_{14}|$ = 0,3 ± 0,2 Hz δ_3 =-7,25 ± 0,03 p.p.m.
ν_1 =82,4 ± 0,5 Hz J_{23} = 7,1 ± 0,2 Hz δ_1 =-8,00 ± 0,03 p.p.m.
J_{24} = 1,2 ± 0,2 Hz
J_{34} = 8,1 ± 0,2 Hz

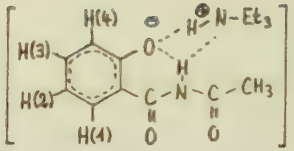
Substituenteneffekte:

$\Delta\nu_{13}$ = 45,2 ± 1 Hz δ_3 = - 7,25 ± 0,03 p.p.m.
$\Delta\nu_{32}$ = 37,2 ± 1 Hz
$\Delta\nu_{24}$ = -8,5 ± 1 Hz (60 MHz)

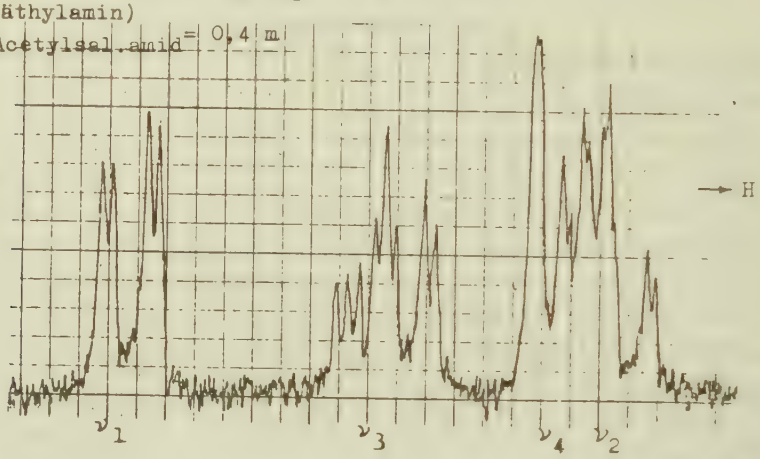
Die Benzolprotonenverschiebungen charakterisieren ein schnell einstellbares Gleichgewichtssystem, da keine Superposition zwischen den Signalen verschiedener Gleichgewichtszustände, wie z.B. dem Phenolat und der konjugaten Säure, zu beobachten ist. Die chemischen Verschiebungen der Benzolprotonen sind deshalb von der Triäthylaminkonzentration abhängig. Die Eigenschaften der sauren bzw. leicht austauschbaren OH- und NH-Protonen werden uns im folgenden Unterkapitel interessieren.

Aus den geringen Abweichungen der experimentell gefundenen Parametern von den nach unserem modifizierten Additivitätsverfahren der Substituenteneffekte für die Konformation IV.2 erwarteten Beträge (s. Seite 93 bzw. 94), folgern wir auch für die Anionen der Triäthylammoniumsalze die vorwiegende Existenz der Konformation bzw. des prototropen Zustandes IV.2. Die prototropen Zustände IV. 2 und IV.3 sind infolge der erwarteten, grossen Protonenaustauschgeschwindigkeit innerhalb der intramolekularen Wasserstoffbrücke unter Anwendung einer Resonanzmethode mit Frequenzen im Bereiche der Radiowellen sicher nicht einzeln unterscheidbar. Ein Beitrag des sicher existierenden Zustandes IV. 3 zu den Verschiebungen ist nicht auszuschliessen, jedoch in unseren Spektren nicht zu beobachten, so dass keine quantitative Angabe über die Konzentration des Zustandes IV.3 in unserem System möglich ist. Im Gleichgewicht liegt offenbar vorwiegend der Zustand IV.2 vor.

Nun wollen wir noch die UV.-spektroskopischen Eigenschaften der Salze von Acetylsalicylsäureamiden betrachten und anschliessend das IR.-Spektrum im Carbonylabsorptionsgebiet der nun aufgeklärten Phenolatstruktur interpretieren.

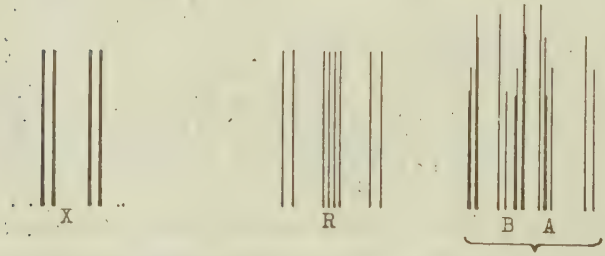


N-Acetylsalicylsäureamid-
Triäthylammoniumsalz
(Deuterochloroform + 2 Aeq.
Triäthylamin)
$c_{\text{N-Acetylsal.amid}} = 0{,}4$ m



10 Hz

Experimentelles Spektrum
(60 MHz)



Theoretische Spektren

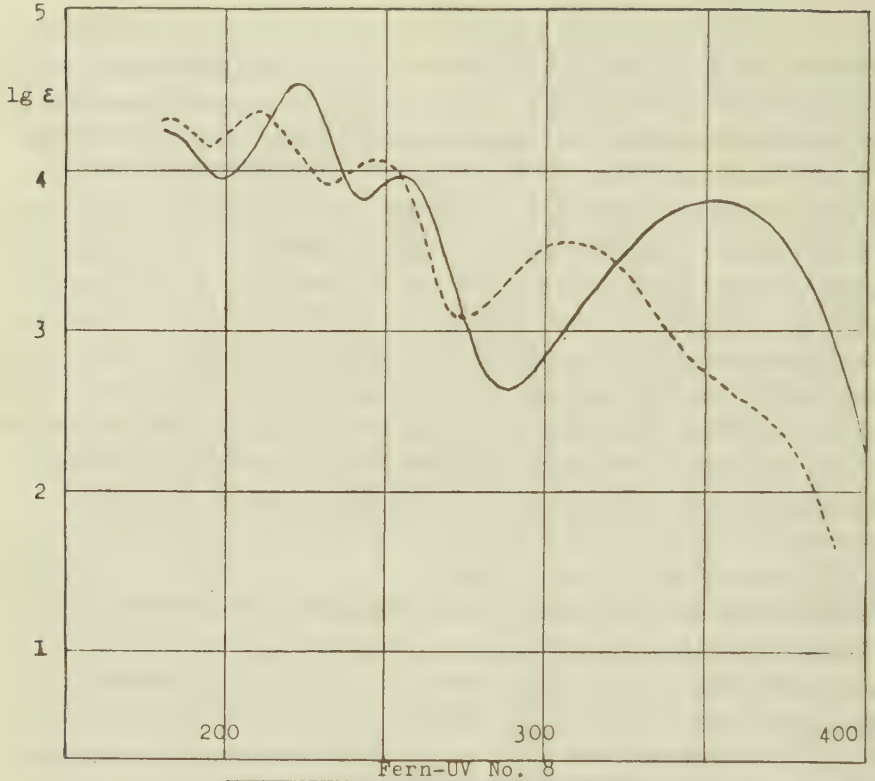
4ab-Teilspektren

In der Darstellung Fern-UV.-No.8 kann das Spektrum des Natriumsalzes von N-Acetylsalicylsäureamid in D_2O mit demjenigen der konjugaten Säure verglichen werden. Die bathochrome Verschiebung der Absorptionsmaxima, im Vergleich zum N-Acetylsalicylsäureamid, ist bei der langwelligsten Bande am grössten und beträgt in D_2O 44 nm. Es fällt ebenfalls eine Zunahme der Extinktionskoeffizienten gegenüber denjenigen des konjugaten Phenols auf. Die Lage des langwelligsten Absorptionsmaximas im Spektrum des Salzes ist identisch mit der langwelligsten, wenig intensiven Bande des N-Acetylsalicylsäureamid-Spektrums in D_2O, die im Unterkapitel III. 1. erwähnt und diskutiert und mit der Selbstdissoziation des Phenols in Verbindung gebracht wurde. Die bathochromen Verschiebungen, welche bei der Ionisation von andern Acylsalicylsäureamiden auftreten, sind aus den Tabellen V.1.5 und V.1.6 des experimentellen Teils zu entnehmen.

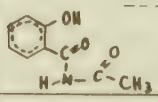
Die bathochromen Verschiebungen der langwelligsten Absorptionsbande, welche nach dem Zusatz einer Base zur Lösung von N-Acetylsalicylsäureamid in verschiedenen Lösungsmitteln zu beobachten sind, variieren von 30 nm in Dioxan bis zu 70 nm in Dimethylsulfoxid (man vergleiche mit der Tabelle V.1.7 des experimentellen Teils). Die Einwände von A.J. Gordon [57], basierend auf Messungen solcher bathochromer Verschiebungen, gegen das Vorliegen einer einfachen Phenolatstruktur sind nach eigenen Untersuchungen[1] falsch, da der Autor die Lösungsmitteleffekte für Phenol und Phenolat nicht separat berücksichtigt hatte.

Worauf beruht nun die gelbe Farbe bei gewissen Phenolatsalzen? Bei Phenolaten erwarten wir nach den in der Tabelle III.1.1. des III. Kapitels dargestellten Ergebnissen eine gegenüber den konjugaten Säuren um 30 bis 40 nm bathochrom verschobene Lage des Absorptionsmaximas. Weil nun das langwelligste Absorptionsmaximum von N-Acetylsalicylsäureamid, gegenüber den Maxima der Modellverbindungen N-Acetyl-p-hydroxibenzamid und Salicylsäuremethylamid, schon deutlich bathochrom verschoben ist, kann bei den Phenolatsalzen nur im Falle des N-Acetylsalicylsäureamides das Auftreten einer gelben Farbe erwartet werden, was mit unseren Beobachtungen

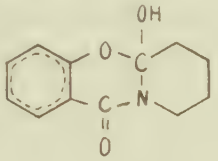
[1] E. Grell: Unveröffentlichte Arbeiten.



Fern-UV No. 8

N-Acetylsalicyl-säureamid (D_2O)		N-Acetylsalicyl-säureamid-Na-Salz (D_2O)	
		———	
λ_{max}	lg ε	λ_{max}	lg ε
182,5	4,32		
209,5	4,38	222,5	4,54
247,5	4,07	255,5	3,96
307	3,55	351,5	3,80
(360	2,60)		
c: 150 mg/l		c: 272,6 mg/l	

übereinstimmt. Die auffallend gelben Farben der Natriumsalze von Salicylaldehyd und o-Hydroxiacetophenon kann man auf eine analoge Weise deuten. Die erwähnte, grosse bathochrome Verschiebung der langwelligsten Absorptionsbande im Spektrum des Salzes von N-Acetylsalicylsäureamid, im Vergleich zum entsprechenden Phenol, würde man nicht erwarten, wenn dem Anion des Salzes die cyclische Struktur IV.6 zuzuordnen wäre, da keine starke Beeinflussung der π -Elektronenzustände des aromatischen Systems als Folge der Ionisation des konjugaten Cyclols anzunehmen ist. Die cyclolartige Modellverbindung[1] IV.10



IV.10

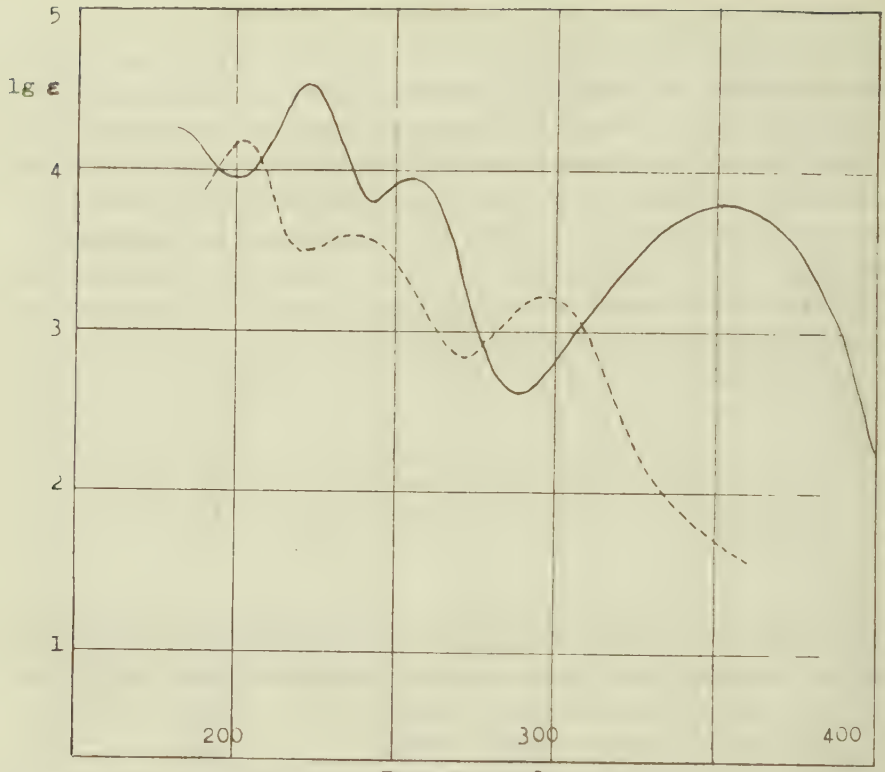
diente uns zur Untersuchung gewisser spektroskopischer Eigenschaften von Cyclolen (man vergleiche die Zusammenstellung Fer-UV. No. 9) als Modellverbindungen zur hypothetischen, cyclischen Struktur IV. 6 des gelben Anions unserer Salze.

Auch unter Berücksichtigung der UV.-Untersuchungen ist ein Ausschluss der Phenolatstruktur IV. 1 (bzw. IV. 2) des Anions von O- und N-Acetylsalicylsäureamidsalzen nicht möglich, was von W. Schneider übersehen wurde. Die hier diskutierten Folgerungen gelten für alle von W. Schneider beschriebenen N-Acylsalicylsäureamide und einige O-Acyl-Derivate.

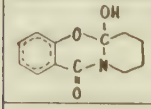
Nun wenden wir uns nochmals dem IR.-Spektrum des Triäthylammoniumsalzes von N-Acetylsalicylsäureamid zu. Wie können wir nun die beobachtete Superposition von mindestens zwei Imid-Carbonylabsorptionen unter Berücksichtigung der an N-Acetylsalicylsäureamid untersuchten Lösungsmitteleffekte (s. Unterkapitel III.2.) und die Bandenlage erklären.

In Chloroform als Lösungsmittel erwarten wir nach dem Zusatz einer Base zur Lösung von N-Acetylsalicylsäureamid zuerst ein Auf-

[1] Das Cyclolderivat wurde uns von Herrn Prof. M.M. Shemyakin zur Verfügung gestellt.



Fern-UV No.9

Cyclol (D2O)		N-Acetylsalicyl-säureamid-Na-Salz (D2O)	
		———	
λ_{max}	lg ε	λ_{max}	lg ε
202	4,20	222,5	4,54
235	3,60	255,5	3,96
296	3,22	351,5	3,80
c: 555,6 mg/l		c: 272,6 mg/l	

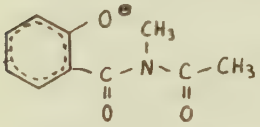
brechen der intramolekularen Wasserstoffbrücke und damit eine Bandenlage analog derjenigen im Lösungsmittel Tetrahydrofuran (IR. No. 4), d.h. die Bande der Salicoyl-CO-Schwingung bei der Wellenzahl ca. 1690 cm^{-1}. Der Ionisation der phenolischen OH-Gruppe folgt eine Vergrösserung des +M-Effektes des erwähnten Substituenten und wir erwarten deshalb auch eine Vergrösserung der Konjugation zwischen aromatischen Elektronenzuständen und den Zuständen der planar zum aromatischen Ring stehenden CO-Gruppe des Salicoylrestes. Dadurch sollte eine Verminderung der entsprechenden Frequenz, gegenüber dem Zustand des Phenols ohne intramolekulare Wasserstoffbrücke resultieren. Die am Salz beobachtete Bandenlage ($\nu \approx 1670$ cm^{-1}) bestätigt qualitativ die bisherige Interpretation. Wir können zwar die Lagen der einzelnen Banden nicht genau angeben, da es sich um eine Superposition von mindestens zwei CO-Banden handelt. Wir müssen jedoch auch eine Verschiebung der Acetyl-CO-Bande nach kleineren Wellenzahlen annehmen. Als Ursache dieser am Phenolatsalz beobachteten Verschiebung ist möglicherweise wiederum eine stärkere Konjugation von Imidstickstoff-Elektronenzuständen mit Zuständen der beobachteten CO-Gruppe in Betracht zu ziehen. Eine genauere Interpretation der IR.-Teilspektren im Carbonylabsorptionsgebiet ist leider nicht möglich und unter diesen Umständen war auch kein IR.-spektroskopischer Nachweis zur Existenz des prototropen Zustandes IV. 3 möglich.

Damit schliessen wir unsere spektroskopischen Untersuchungen zur Konstitutions- und Konformationsaufklärung der Intermediatstruktur ab. Trotz gleichen experimentellen Befunden, wie in der Arbeit von W. Schneider, wichen unsere Interpretationen wesentlich von denjenigen Schneiders ab, was mehrmals erwähnt wurde. Unsere erweiterten Untersuchungen an Modellverbindungen und die Heranziehung von magnetischen Resonanzmessungen haben sich bewährt.

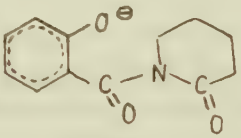
Bevor wir dieses Kapitel abschliessen, wollen wir uns noch kurz mit zwei Verbindungen beschäftigen, die sich durch besondere Eigenschaften auszeichnen. Im I. Kapitel wurde erwähnt, dass nicht nur Acylsalicylsäureamide, sondern auch O-Acylsalicylsäurealkylamide (z. B. O-Acetylsalicylsäuremethylamid), sowie das Cyclol-

derivat IV. 10 gelbe Salze bilden, allerdings nur nach Zugabe einer starken Base (z. B. Natriumhydrid) in absolutierten, nicht wässrigen Lösungsmitteln (z. B. Dimethylsulfoxid, Dioxan), da die Hydrolyse der Intermediatstruktur in Wasser sehr schnell erfolgt. Nach einer Zugabe von Säure zu den Lösungen der gelben Salze werden nicht die vermutlich aus sterischen Gründen unstabilen und auch nicht durch eine intramolekulare Wasserstoffbrücke stabilisierbaren Phenole, sondern zur Hauptsache die entsprechenden Edukte O-Acetylsalicylsäuremethylamid und das Cyclol IV. 10 isoliert. Diese Beobachtung hat u.a. W. Schneider veranlasst die Struktur IV. 6 für die Intermediatstruktur vorzuschlagen, da auf diese Weise die Rückbildung des Eduktes nach der Zugabe von Säure am einfachsten erklärt werden konnte.

Aus unseren UV.-, IR.- und Protonenresonanz-Untersuchungen in den Lösungsmitteln Dimethylsulfoxid, Tetrahydrofuran und Dioxan folgt, dass für die Anionen der beiden gelben Natriumsalze die Strukturen IV. 11 und IV. 12

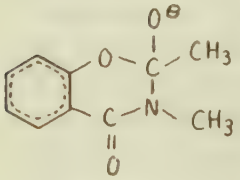


IV.11

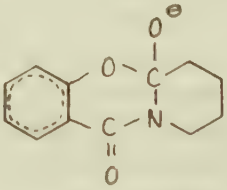


IV.12

nicht, hingegen die Strukturen IV. 13 und IV. 14 ausschliessbar sind.



IV.13



IV.14

Im Folgenden beschränken wir uns auf eine Darstellung der spektroskopischen Daten und verzichten auf eine eingehende Diskussion, da die gleiche Argumentation, wie im Falle der Acetylsalicylsäureamide angewandt werden kann.

Die UV.-Daten des Natriumsalzes von O-Acetylsalicylsäuremethylamid in Dimethylsulfoxid stimmen mit der Erwartung für ein Pheno-

latsalz überein, was aus dem Vergleich mit den Parametern verschiedener Modellverbindungen (s. Tabelle V.1.8. des experimentellen Teils) hervorgeht.

Im Carbonylabsorptionsgebiet des IR.-Spektrums in Dimethylsulfoxid unseres Natriumsalzes von O-Acetylsalicylsäuremethylamid findet man zwei isolierte, intensive Banden, deren Lage sich von derjenigen des Eduktes deutlich unterscheiden lässt (man vergleiche Tabelle V.1.13. des experimentellen Teils).

Diese Beobachtung genügt zum Ausschluss der Struktur IV. 13. Das Spektrum des Cyclolderivates IV. 10 können wir in Tetrahydrofuran durch eine einzige, schmale Lactambande bei der Wellenzahl 1672 cm^{-1} charakterisieren. Die Halbwertsbreite dieser Bande müsste nach der Bildung des Natriumsalzes gleich bleiben, falls die Struktur IV. 14 vorliegen würde. Wir beobachten im Spektrum jedoch eine wesentliche Verbreiterung der Bande, die wir als Superposition von mindestens zwei CO-Banden interpretieren, was zum Ausschluss der Struktur IV. 14 führt (man vergleiche Tabelle V.1. 13. des experimentellen Teils).

Auch für die Protonenresonanzmessungen wurden die beiden Edukte durch Zugabe von 1,1 Aequivalenten Natriumhydrid-Dispersion in die Natriumsalze übergeführt. Die ermittelten Parameter stimmen mit der Erwartung für Phenolatsalze überein. Die Parameter des Natriumsalzes von O-Acetylsalicylsäuremethylamid in Dimethylsulfoxid lauten:

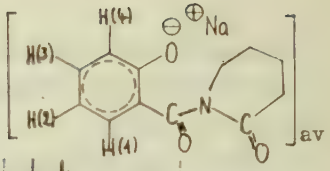
ν_2 = 0 Hz	δ_2 = -6,05 ± 0,03 p.p.m.
ν_4 = 17 ± 1,5 Hz	δ_4 = -6,34 ± 0,03 p.p.m.
ν_3 = 50 ± 1,5 Hz	δ_3 = -6,89 ± 0,03 p.p.m.
ν_1 =95,5± 1,5 Hz (60 MHz)	δ_1 = -7,64 ± 0,03 p.p.m.

(Man vergleiche mit den Parametern von O-Acetylsalicylsäuremethylamid in Dimethylsulfoxid auf Seite 26). Die Parameter der analog zu interpretierenden Benzolprotonenspektren des Cyclols IV. 10 und des entsprechenden Natriumsalzes in Dioxan folgen in der Darstellung ^{1}H-n.m.r. No. 21.

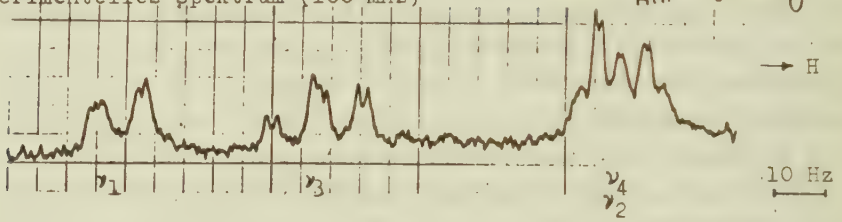
Zusammenfassend ist nun zu bemerken, dass allen von uns untersuchten, gelben Salzen aus der Reihe der Acylsalicylsäureamide

Cyclol-Natriumsalz

(Dioxan)



Experimentelles Spektrum (100 MHz)



Theoretisches Spektrum (ABCD)

Parameter:

ν_4 = 0 Hz	J_{12} = 7,3 ± 0,4 Hz	δ_4 = -3,212±0,008 p.p.m.
ν_2 = 0,5 ± 0,5 Hz	J_{13} = 1,8 ± 0,4 Hz	δ_2 = -3,217±0,008 p.p.m.
ν_3 =51,4 ± 0,5 Hz	$\lvert J_{14}\rvert$ = 0,4 ± 0,3 Hz	δ_3 = -3,726±0,008 p.p.m.
ν_1 =85,6 ± 0,5 Hz	J_{23} = 7,5 ± 0,4 Hz	δ_1 = -4,068±0,008 p.p.m.
(100 MHz)	J_{24} = 1,2 ± 0,4 Hz	
	J_{34} = 8,1 ± 0,4 Hz	(Standard: Dioxan)

"lock" Signal: Dioxan

Cyclol

(Dioxan)

ν_4 = 0 Hz	J_{12} = 7,5 ± 0,3 Hz	δ_4=-3,336±0,005 p.p.m.
ν_2 =16,0 ± 0,4 Hz	J_{13} = 1,6 ± 0,3 Hz	δ_2=-3,496±0,005 p.p.m.
ν_3 =51,9 ± 0,4 Hz	$\lvert J_{14}\rvert$ = 0,4 ± 0,2 Hz	δ_3=-3,855±0,005 p.p.m.
ν_1 =99,9 ± 0,4 Hz	J_{23} = 7,4 ± 0,3 Hz	δ_1=-4,335±0,005 p.p.m.
	J_{24} = 1,0 ± 0,3 Hz	
(100 MHz)	J_{34} = 8,3 ± 0,3 Hz	

"lock" Signal: Dioxan; δ Dioxan = - 3,55 p.p.m.

und -monoalkylamide eine Phenolatstruktur zugeordnet werden muss. Versuche zum Abfangen der Zwischenprodukte vom Typus IV. 6 durch eine Methylierungsreaktion blieben ohne Erfolg, da jeweils eine Bildung des Methyläthers der entsprechenden Phenolate bedeutend schneller erfolgte.

Nun wollen wir uns den Eigenschaften der gelben Zwischenprodukte der Acylwanderung nach Mc Connan-Titherley zuwenden.

IV.2. Eigenschaften der gelben Phenolatsalze

Wie wir bereits im I. Kapitel erwähnt haben, ist es möglich die gelben Phenolationen (Intermediatstruktur) in Form von Salzen aus bestimmten Lösungsmitteln zu isolieren (man vergleiche die experimentellen Angaben im Unterkapitel V.2.8. des experiemtellen Teils). Von besonderem Interesse sind in diesem Zusammenhang die kristallisierbaren 2 : 1-Salze, bestehend aus zwei Aequivalenten des Phenolderivates und einem Aequivalent Base. In Lösung konnte an solchen Salzen auf Grund von UV.-Untersuchungen keine spezielle Wechselwirkung gefunden werden. Solche Lösungen enthalten eine Mischung von einem Aequivalent Phenolatsalz und einem Aequivalent des entsprechenden Phenols.

Im weiteren widmen wir uns den Eigenschaften der Triäthylammoniumsalze von O- und N-Acetylsalicylsäureamid im Lösungsmittel Chloroform bzw. Methylenchlorid.

Aus den grossen Beträgen der spezifischen Widerstände in den Chloroformlösungen von

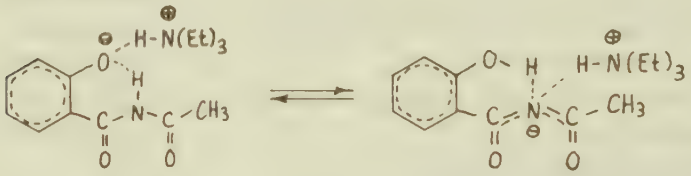
- O-Acetylsalicylsäuremethylamid (0,02 m) mit 10 Aequivalenten Triäthylamin $2{,}7 \pm 0{,}4 \cdot 10^5 \frac{\Omega}{cm}$
- N-Acetylsalicylsäureamid (0,02 m) mit 10 Aequivalenten Triäthylamin $1{,}4 \pm 0{,}4 \cdot 10^5 \frac{\Omega}{cm}$

kann man ableiten, dass das Triäthylammoniumsalz von N-Acetylsalicylsäureamid im angegebenen Lösungsmittel als Ionenpaar vorliegt. Bei diesem Versuch ist zu berücksichtigen, dass O-Acetylsalicylsäuremethylamid mit Triäthylamin keine nachweisbare Menge an Phe-

nolatsalz bildet.

Warum sind nun die offenbar als Ionenpaare vorliegenden Triäthylammoniumsalze in Chloroform bedeutend besser löslich, als die konjugaten Phenole? Um diese Beobachtung verstehen zu können, müssen wir eine starke Assoziation innerhalb des Ionenpaares und auch gegenüber dem Lösungsmittel postulieren, was uns jetzt interessieren wird.

Gibt man zu einer Lösung von N-Acetylsalicylsäureamid (0,3 molar) in Deuterochloroform zwei bis drei Aequivalente Triäthylamin, so würde man im Falle einer langsamen Protonenaustauschreaktion zwei isolierte Signale für die beiden NH-Protonen der Imidgruppe und des Ammoniumions erwarten. Man beobachtet jedoch bei 38°C nur ein einziges Austauschsignal, charakterisiert durch eine chemische Verschiebung von -13,35 p.p.m. und eine Halbwertsbreite von 3 ± 0,5 Hz. Diese sehr schnelle Austauschreaktion kann verlangsamt werden und bei der Temperatur -40°C wird das Austauschsignal in zwei isolierte, relativ breite Signale mit den Verschiebungen -14,35 und -13,38 ± 0,05 p.p.m. aufgespalten. In Analogie zu den im Unterkapitel III.3.3. (Seite 68) dargestellten Ergebnissen kann auch hier zur Erklärung der sehr schnellen Protonenaustauschreaktion eine teilweise intramolekulare Austauschreaktion angenommen werden:



IV.15

Wie nun auch der genaue Austauschmechanismus aussehen mag, sicher steht fest, dass der Zustand IV.15 im Falle eines schnellen Protonenaustausches durchlaufen werden muss. Damit gelang uns ein experimenteller Nachweis des prototropen Zustandes IV. 15 (bzw. IV. 3).

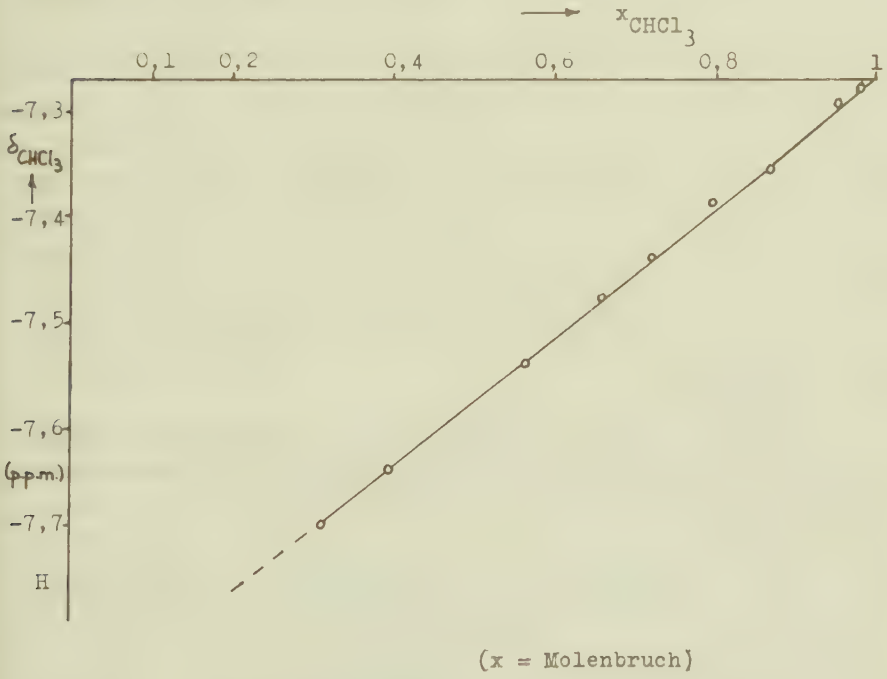
Es ist allgemein bekannt, dass Chloroform Wasserstoffbrücken mit Elektronen-Donatorgruppen eingehen kann. Als Nachweismethode

eignet sich besonders die chemische Verschiebung des Protonensignals von Chloroform. Eine Assoziation bewirkt eine Verschiebung des Chloroform-Signals nach kleinerem Feld.

Wir haben nun die Abhängigkeit der Verschiebung des $CHCl_3$-Signals einer Lösung, bestehend aus

$1{,}65 \cdot 10^{-3}$	Mole	N-Acetylsalicylsäureamid
$1{,}65 \cdot 10^{-3}$	Mole	Triäthylamin
$1{,}22 \cdot 10^{-3}$	Mole	Tetrachlorkohlenstoff
0,105	ml	Chloroform,

als Funktion der Chloroformkonzentration, bzw. des Molenbruches x, untersucht. Die Ergebnisse folgen in der Figur IV.2.1.:



Figur IV.2.1.: Assoziations-Untersuchungen an Chloroform.

Die Steigung der gefundenen Abhängigkeit ist nach eigenen Untersuchungen typisch für die Assoziation von Chloroform mit Ammoniumsalzen, wie z. B. Triäthyl- oder Tetraäthylammoniumhalogeniden.

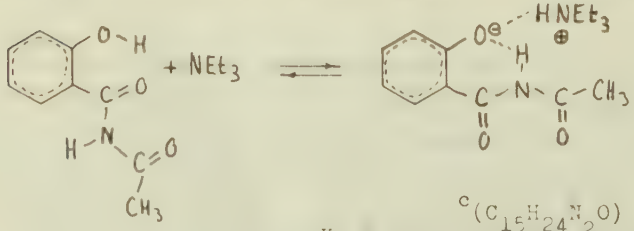
Die Assoziation mit Verbindungen, wie N-Acetylsalicylsäureamid oder 2-Methyl-3,4-dihydro-1,3,2-benzoxazinon(4) ist bedeutend schwächer. Unsere Abhängigkeit kann man folglich als starke Assoziation der Ionenpaare mit dem Lösungsmittel Chloroform interpretieren. Wir finden damit unsere Erwartungen zur Erklärung der grossen Löslichkeit des Phenolatsalzes in Chloroform bestätigt.

Bevor wir dieses Unterkapitel abschliessen, wollen wir uns noch einigen thermodynamischen und kinetischen Aspekten zuwenden.

Im Laufe unserer Untersuchungen haben wir festgestellt, dass für eine möglichst vollständige Salzbildung in ca. 10^{-3} molaren N-Acetylsalicylsäureamid-Lösungen (UV.-Messungen) bedeutend mehr Aequivalente Triäthylamin als in ca. 0,06 molaren Lösungen (IR.-Messungen), oder in den noch konzentrierteren Lösungen für die Kernresonanzmessungen benötigt werden. Nach dem Ostwald'schen Verdünnungsgesetz erwarten wir eine Abhängigkeit der zur möglichst vollständigen Bildung des gelben Salzes benötigten Anzahl Aequivalente Triäthylamin von der N-Acetylsalicylsäureamid-Konzentration. Die im Konzentrationsbereich von 0,01 bis 0,14 molaren Chloroformlösungen minimal benötigten Triäthylamin-Konzentrationen kann man durch IR.-Messungen im Gebiet der NH- und CO-Streckschwingungen bestimmen, entsprechend den im Unterkapitel IV.1. (s. Darstellung IR. No. 6) beschriebenen Ergebnissen. In der Figur IV.2.2. findet man die erwartete Abhängigkeit.

An den konzentrierteren Lösungen beobachtet man keine ausgeprägte Abhangigkeit mehr und die benötigten Triäthylamin-Konzentrationen sind hier näherungsweise proportional denjenigen von N-Acetylsalicylsäureamid.

Die stöchiometrische Gleichgewichtskonstante unseres Systems I



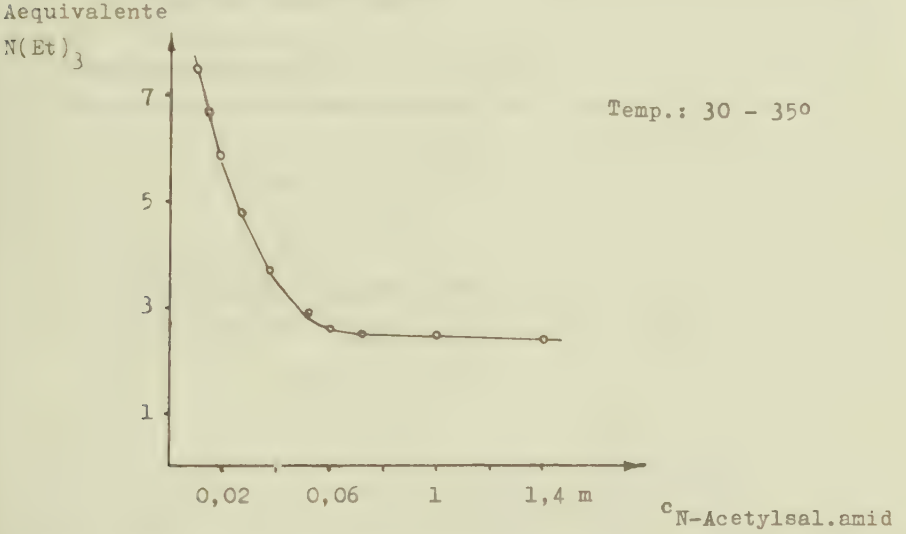
I

$$K_c = \frac{c(C_{15}H_{24}N_2O)}{c(C_9H_9NO_3) \cdot c(C_6H_{15}N)}$$

wird in Chloroform am einfachsten UV.-spektrometrisch bestimmt. Die Konstante K_c beträgt bei einer Temperatur von 28°C und in ca. 10^{-3} molaren Lösungen:

$$K_c = 0{,}8 \pm 0{,}5 \cdot 10^{-2} \text{ l mol}^{-1}$$

Zur Messung der UV.-Absorption des Salzes von ca. 10^{-3} molaren Lösungen in Chloroform benötigt man folglich Zusätze von 500 bis 1000 Aequivalenten Triäthylamin.



Figur IV.2.2.: Anzahl Aequivalente Triäthylamin, benötigt zur möglichst vollständigen Bildung des gelben Salzes in Abhängigkeit der N-Acetylsalicylsäureamidkonzentration.

Wie schnell werden nun unsere in Chloroform als Ionenpaare vorliegenden gelben Salze aus den entsprechenden Edukten gebildet?

Die Einstellung des Gleichgewichtes I erfolgt sehr schnell und kann unter Anwendung klassischer kinetischen Methoden nicht gemessen werden.

Im Gegensatz dazu kann man jedoch die Geschwindigkeit der Bildung des gelben Salzes und damit der Acetylwanderung aus dem Edukt O-Acetylsalicylsäureamid im Milieu Chloroform/Triäthylamin UV.-spektrometrisch bestimmen. Die Ergebnisse und Reaktionsbedingungen

lauten:

- Reaktion 1. Ordnung

  $k = 1{,}79 \pm 0{,}3 \cdot 10^{-3}\ s^{-1}$

- Reaktionsbedingungen:

  O-Acetylsalicylsäureamid-Konzentration: $7{,}034 \cdot 10^{-4}$ m

  Triäthylamin-Konzentration: $3{,}5 \cdot 10^{-1}$ m

  Tetraäthylammoniumbromid-Konzentration: $2{,}1 \cdot 10^{-2}$ m

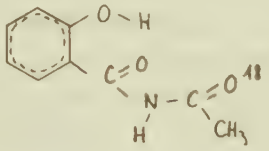
Die Reaktionsgeschwindigkeit ist empfindlich abhängig von der Salzkonzentration.

Nun wollen wir die Eigenschaften der gelben Salze verlassen und uns dem Nachweis eines weiteren Zwischenproduktes zuwenden.

IV.3. Nachweis eines weiteren Zwischenproduktes

Im Folgenden befassen wir uns mit dem Nachweis eines weiteren Zwischenproduktes der Acylwanderung nach Mc Connan-Titherley.

An N-Acetylsalicylsäureamid mit einem ^{18}O-Gehalt von 96 ± 2% in der Acetylgruppe



beobachteten wir eine Sauerstoffaustausch-Reaktion. Das aus einer $1{,}4 \cdot 10^{-2}$ molaren Dioxan/Wasser-Mischung (35 Vol%) nach ca. 30 Tagen bei 25 ± 2°C durch Gefriertrocknung isolierte N-Acetylsalicylsäureamid weist noch einen massenspektrometrisch bestimmbaren ^{18}O-Gehalt von 3 ± 2% auf. Dabei kann man weder im Massenspektrum, noch durch Dünnschichtchromatographie die Bildung des Hydrolysenproduktes Salicylsäureamid nachweisen.

Kinetische Untersuchungen zur ^{18}O-Austauschgeschwindigkeit ergaben folgende Ergebnisse:

- Reaktion 1. Ordnung

  $k = 1{,}5 \pm 0{,}7 \cdot 10^{-2}\ h^{-1}$

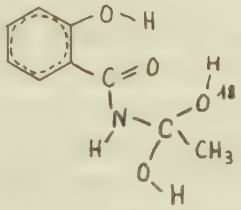
  (Lösungsmittel: 60% Dioxan/Wasser; Temperatur: 25 ± 2°C;

N-Acetylsalicylsäureamidkonzentrationen: 0,04 bis 0,002 m)

Die Bestimmung des (^{18}O)-N-Acetylsalicylsäureamid-Gehalts in Abhängigkeit der Zeit erfolgte durch Analyse der Massenspektren.

Wie können wir nun diese ^{18}O-Austauschreaktion erklären, welche in dieser Arbeit zum ersten Mal an einer Imidgruppe beobachtet wurde?

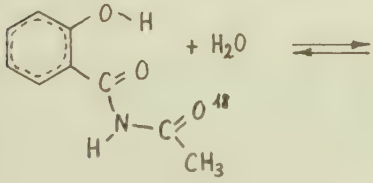
Da unter den angegebenen, neutralen Reaktionsbedingungen keine Hydrolyse von N-Acetylsalicylsäureamid zu Salicylsäureamid feststellbar war und ferner bei der alkalischen Hydrolyse von Amiden die ^{18}O-Austauschgeschwindigkeiten nicht bedeutend grösser sind als die Hydrolysengeschwindigkeiten [91] darf man annehmen, dass unsere ^{18}O-Austauschreaktion nicht über das Additionszwischenprodukt IV.16 erfolgt.



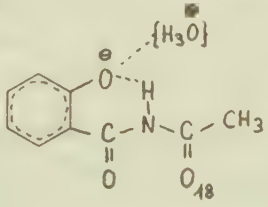
IV.16

Die Möglichkeit, dass die Geschwindigkeit des ^{18}O-Austausches in neutraler Lösung am Zwischenprodukt IV.16 um Grössenordnungen schneller ist, als diejenige der Amidhydrolyse, erscheint uns unwahrscheinlich, da weder an N-Acetylbenzamid, noch an O-Methyl-N-acetylsalicylsäureamid in 60% Dioxan/Waser (^{18}O-Gehalt des Wassers: 98%) unter gleichen Reaktionsbedingungen ein entsprechender ^{18}O-Austausch massenspektrometrisch nachweisbar war.

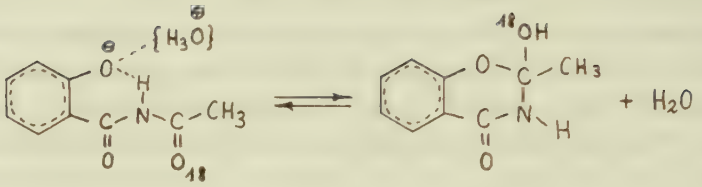
Wir postulieren deshalb im Lösungsmittel Dioxan/Wasser den folgenden Mechanismus, der unter Nachbargruppenbeteiligung der phenolischen OH-Gruppe verlaufen soll:



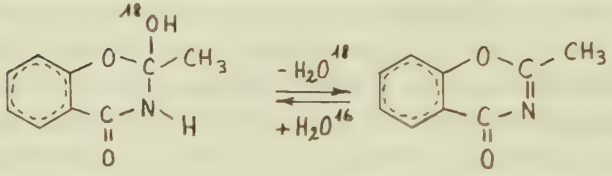
IV.17



IV.18

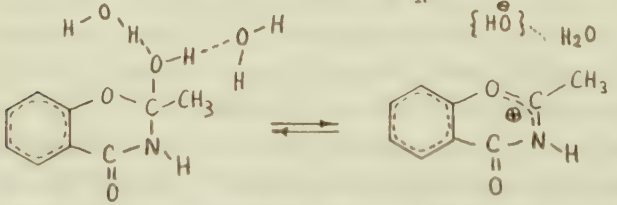


IV.18 IV.19

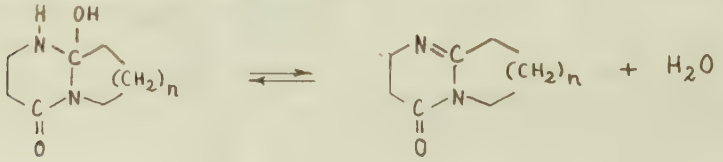


IV.19 IV.20

Die Existenz des Gleichgewichtes I in Wasser haben wir bereits im Unterkapitel III.1. bewiesen. Das Phenolation könnte nun mit dem Zwischenprodukt IV.19 im Gleichgewicht stehen. Ausgehend von diesem Zwischenprodukt gibt es nun zwei Möglichkeiten um den ^{18}O-Austausch zu erklären, nämlich eine Dehydratisierung und anschliessende Rehydratisierung (Gleichgewicht III) oder eine Reaktion über einen S_N1-Mechanismus. Von diesen beiden Möglichkeiten ziehen wir eine Wassereliminierung am cyclischen Zwischenprodukt IV.19 dem folgenden, prinzipiell möglichen S_N1-Mechanismus vor;



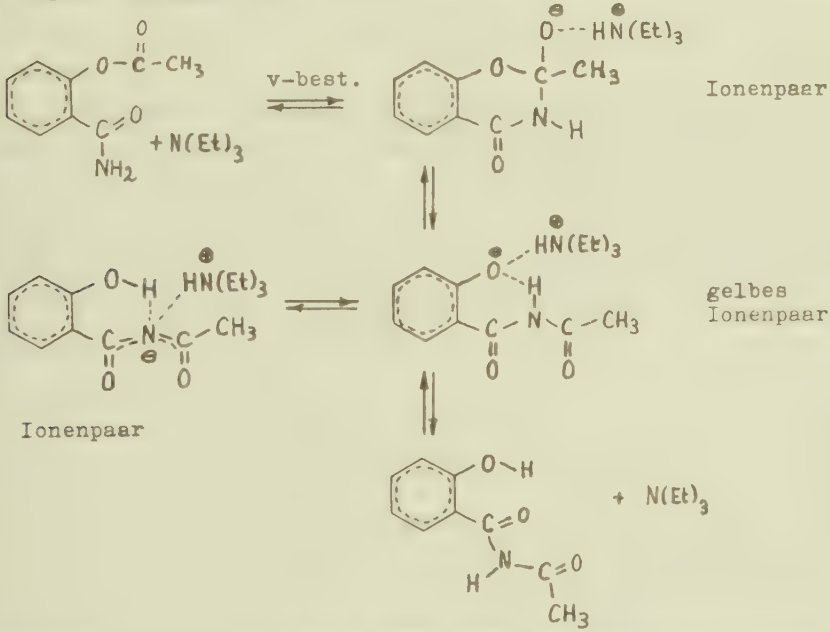
denn M.M. Shemyakin [30] hat bereits über leicht erfolgende Dehydratisierungsreaktionen an Cyclolderivaten mit der folgenden, allgemeinen Struktur berichtet:



Obwohl wir keine der beiden Möglichkeiten eindeutig ausschliessen können, muss die Austauschreaktion über das cyclische Zwischenprodukt IV.19 verlaufen, da keine andere Möglichkeit zur Deutung unserer Beobachtung existiert.

Damit gelang uns auch ein Nachweis des nur in sehr geringer Konzentration vorliegenden Zwischenproduktes IV.19 und wir müssen annehmen, dass dieses Zwischenprodukt auch im Lösungsmittel Chloroform existiert. Folglich besteht auch kein Grund, warum die Acylwanderung nach Mc Connan und Titherley nicht über dieses Zwischenprodukt verlaufen kann.

Zusammenfassend formulieren wir nun den nach unseren Untersuchungen nicht auszuschliessenden Mechanismus der nucleophil katalysierten Acylwanderung im Milieu Chloroform/Triäthylamin, unter ausschliesslicher Berücksichtigung von Zwischenstufen, die in diesem Kapitel nachgewiesen wurden:



Nachdem es uns gelang den Mechanismus der Acylwanderung nach Mc Connan und Titherley aufzuklären, können wir nun diese Erkenntnisse auf den möglichen Mechanismus der Aminoacyl-Einlagerungsreaktion nach M. Brenner anwenden. Dadurch können sämtliche experi-

mentellen Befunde zur letzteren Reaktion erklärt werden, was jedoch nicht an dieser Stelle erfolgen soll.

V. Kapitel

EXPERIMENTELLER TEIL

V.1. Tabellen zu den Kapiteln II, III und IV

V.1.1. Dissoziationskonstanten von ortho- und para-substituierten Phenolderivaten

Scheinbare Dissoziationskonstanten K* in Alkohol/Wasser-Mischungen

Von allen in dieser Arbeit untersuchten Phenolen wurden scheinbare Dissoziationskonstanten

$$K^* = \frac{a_{H^+} \cdot c_{ArO^-}}{c_{ArOH}}$$

durch Potentiometrie in Alkohol/Wasser-Mischungen bestimmt. Die Messung der pK*-Werte erfolgte durch Bestimmung des pH-Wertes nach Zusatz eines halben Aequivalentes Natriumhydroxid (Halbtitration). Die Messungen wurden mit dem Titriergerät TTT 1 in Kombination mit dem Titrigraphen SBR und einer 0,5 ml Mikrobürette der Firma Radiometer, Kopenhagen, sowie mit einer Glas- und einer Kalomelelektrode durchgeführt.

Verbindung	pK*	pK'[1)]	Farbe nach Halbtitration
Phenol	11,2	9,9	
Salicylsäuredimethylamid	10,0	9,1	
Salicylsäuremethylamid	9,3		
Salicylsäureamid	9,3	8,6	
p-Hydroxibenzamid	9,7		
Salicoylglycinamid	8,7		
Salicylsäurehydrazid	8,5		
Salicylsäuremethylester	11,0		
o-Hydroxiacetophenon	10,7		hellgelb
Salicylaldehyd	9,0		hellgelb
N-Acetylsalicylsäureamid	7,1	6,6	hellgelb
N-Acetyl-p-hydroxibenzamid	9,0		
O-Acetylsalicylsäureamid		6,6	hellgelb
N-iso-Butyrylsalicylsäureamid	7,1		hellgelb
N-Cyclohexylacetylsalicyl-säureamid	7,2		hellgelb
N-Benzoylsalicylsäureamid	6,9	7,7	gelb
O-Benzoylsalicylsäureamid		7,7	gelb
N-Chloracetylsalicyl-säureamid	7,0		hellgelb
N(N'N'-Diäthylaminoacetyl)-salicylsäureamid	7,15		hellgelb
N-Piperidinoacetyl-salicylsäureamid	7,2		hellgelb
N-Azidoacetyl-salicylsäureamid	7,15		hellgelb
N-(Benzyloxicarbonyl-glycin)-salicylsäureamid	7,15		hellgelb

Tabelle V.1.1.: pK*-Werte in 45% Aethylalkohol

[1)] Scheinbare pK'-Werte in Wasser [22].

Experimentelle Bedingungen:

Temp.: 24 ± 2°C ; Konz.der Phenolderivate: $4 \cdot 10^{-3}$ m

Natronlaugekonz.: 0,1 m ; $\mu = 2 \cdot 10^{-3}$ m (NaCl)

Anzahl Messungen pro Phenolderivat: 2

Fehler: ± 0,15 pK* ; Messungen unter Stickstoffatm.

Verbindung	pK*	pK*[1] nach[92] Schwarzenbach
Phenol	11,45	11,28
p-Hydroxibenzamid	9,8	
p-Hydroxibenzoesäure-methylamid	9,8	
p-Hydroxibenzoesäure-dimethylamid	9,8	
p-Hydroxibenzoesäure-methylester	9,7	9,58
p-Hydroxibenzoesäure-glycinäthylester	9,7	
p-Hydroxibenzoesäure-glycinamid	9,6	
p-Hydroxibenzoesäure-hydrazid	9,5	
p-Hydroxiacetophenon	9,15	9,21
N-Acetyl-p-hydroxi-benzamid	9,0	
Salicylsäuremethylester	11,2	
o-Hydroxiacetophenon	10,7	
Salicylsäuredimethylamid	10,1	
Salicylsäureamid	9,5	
Salicylsäuremethylamid	9,4	
Salicoylglycinäthylester	9,0	
Salicoylglycinamid	8,8	
Salicylsäurehydrazid	8,6	
N-Acetylsalicylsäureamid	7,2	

Tabelle V.1.2.: pK*-Werte in 48,9% Aethylalkohol
Experimentelle Bedingungen:
Temp.: 23 $\pm$ 1°C ; Konz. der Phenolderivate: 10^{-4}m
Natronlaugekonz.: 10^{-1}m ; $\mu = 4 \cdot 10^{-3}$m(NaCl)
Anzahl Messungen pro Phenolderivat: 2
Fehler: $\pm$ 0,1 pK*
(Messungen unter Stickstoffatmosphäre)

Lösungsmittelabhängigkeit der Dissoziationskonstante von N-Acetylsalicylsäureamid

Die stöchiometrischen Dissoziationskonstanten von N-Acetylsalicylsäureamid wurden spektrophotometrisch in verschiedenen Lösungsmitteln bestimmt.

$$K^c = \frac{c_{H^+} \cdot c_{ArO^-}}{c_{ArOH}}$$

Lösungsmittel (absolut)	Dielektrizitätskonstanten $\varepsilon^{25°}_{Lösm.}$	Viskosität $\eta^{25°}_{Lösm.}$ (cp)	pK*[1]	K^c	Dissoziationsgrad 100α ($c=10^{-4}$m)
Chloroform	4,8	0,51		$>10^{-10}$	> 0,6
Dioxan	2,2	1,19		$3\cdot10^{-8}$	1,6
Aethanol	24,3	1,08		$4\cdot10^{-6}$	19
Methanol	32,6	0,55		$5\cdot10^{-6}$	23
Dimethylsulfoxid	45	2,45		$5\cdot10^{-8}$	2,3
Wasser	79	0,89	6,6	$5\cdot10^{-7}$	7,3
Formamid	109,5	3,30		$3\cdot10^{-4}$	82

Tabelle V.1.3.: Stöchiometrische Dissoziationskonstanten von N-Acetylsalicylsäureamid ($\sim10^{-4}$m) in verschiedenen, absolutierten Lösungsmitteln.
Temperatur: 30°C
Konzentration von N-Acetylsalicylsäureamid: $\sim10^{-4}$m
Die Messungen wurden 6 h nach Herstellung der Lösung durchgeführt und erfolgten unter Stickstoffatmosphäre.

[1] pK*-Werte aus potentiometrischen Titrationen

V.1.2. UV.-Daten

Messgeräte:

- Fern-UV.-Spektren:

Als Messgerät wurde ein Beckmann-DK 2A-Fern-UV. verwendet, das vor jeder Messung so lange mit hochreinem Stickstoff gespühlt wurde, bis bei 175 nm eindeutige und reproduzierbare Messresultate erzielt werden konnten. Als Messzellen dienten präzis abgeglichene "Sandwichzellen" aus Fern-UV.-Suprasil-quarz mit einer Schichtdicke von 0,1 mm.

- UV.-Spektren:

Beckmann-DK 2

Beckmann-DB

Verbindung	Chloroform		Methylenchlorid	
	$\lambda_{max.}$ (nm)	lgε	$\lambda_{max.}$ (nm)	lgε
O-Acetylsalicylsäure-amid	230 272	3,77 2,91	270,5	2,93
O-Acetylsalicylsäure-methylamid			266	2,92
O-Cyclohexylacetyl-salicylsäureamid			270 317	2,93 2,16
O-Benzoylsalicylsäure-amid			272	3,38
O-Benzoylsalicylsäure-methylamid			272	3,37
O,N-Diacetylsalicylsäu-reamid			275	3,16
2-Methyl-3,4-dihydro-1,3,2-benzoxacin-on(4)			233 297	3,97 3,49
O-Methylsalicylsäure-amid			231 288,5	4,05 3,61
O-Methylsalicylsäure-methylamid			230 286 (293,5	4,04 3,56 3,51)
N-Acetylsalicylsäure-amid	250 320	4,06 3,67	249 318,5	4,11 3,71

Verbindung	Chloroform		Methylenchlorid	
	$\lambda_{max.}$ (nm)	lg ε	$\lambda_{max.}$ (nm)	lg ε
N-Isobutyrylsalicylsäureamid			248,5 318	4,20 3,80
N-Cyclohexylacetylsalicylsäureamid	249 318	4,12 3,72		
N-Acetylkresotinsäureamid			256 326	4,19 3,79
N-Benzoylsalicylsäureamid			252 320	5,28 3,68
N-Piperidinoacetylsalicylsäureamid	253 319	3,98 3,51		
Salicylsäureamid			237 307	3,84 3,65
Kresotinsäureamid			243,5 310,5	3,88 3,67
Salicylsäuremethylamid			238 304	3,94 3,70
Salicylsäuredimethylamid			(242 297,5	3,88) 3,63
Salicylaldehyd			258 328	4,16 3,54

Tabelle V.1.4.: UV.-Absorptionen in Methylenchlorid und Chloroform. (Messgerät: Beckmann-DK 2)

Verbindung	$\lambda_{max.}$ (N-Acylderiv.) (nm)	$\lambda_{max.}$ (Na-Salz) (nm)	$\lvert\Delta\lambda\rvert$ (nm)
N-Acetylsalicylsäureamid	307	358	51
N(N',N'-Diäthylaminoacetylsalicylsäureamid	310	361	51
N-Benzyloxicarbonylglycylsalicylsäureamid	310	359	49

Tabelle V.1.5.: Langwelligste UV.-Absorptionen von N-Acylsalicylsäureamiden und ihren Natriumsalzen in 95% Aethanol. (Messgerät: Beckmann DB).

Verbindung	$\lambda_{max.}$ (Acylderiv.) (nm)	$\lambda_{max.}$ (Salz) (nm)	$\lg\varepsilon$ (Salz)	$\lvert\Delta\lambda\rvert$ (nm)
O-,bzw.N-Acetylsalicylsäureamid	319	359	3,68	40
O-,bzw.N-Cyclohexylacetylsalicylsäureamid	318	354	3,74	36
N-Isobutyrylsalicylsäureamid	312	349	3,80	37
N-Acetylkresotinsäureamid	326	358	3,72	32
O-,bzw.N-Benzoylsalicylsäureamid	320	386	3,71	66
N-Azidoacetylsalicylsäureamid	321	352	3,32	31

Tabelle V.1.6.: Langwelligste UV.-Absorption von Acylsalicylsäureamiden und ihren Triäthylammoniumsalzen in Methylenchlorid.
Acylsalicylsäureamid-Konzentration: 10^{-3} bis 10^{-4} molar.
Triäthylamin-Konzentration: $5 \cdot 10^{-1}$ molar.
(Messgerät: Beckmann DK 2;
Die Aufnahme der Spektren von O-Acyl-Isomeren erfolgte 4 h nach der Triäthylaminzugabe).

Lösungsmittel	N-Acetylsalicylsäureamid		Salz von N-Acetylsalicylsäureamid		$\lvert\Delta\lambda\rvert$ (nm)
	$\lambda_{max.}$ (nm)	lgϵ	$\lambda_{max.}$ (nm)	lgϵ	
Dioxan	312		340		28
Chloroform	320	3,67	347	3,72	27
Methylenchlorid	318,5	3,67	360	3,68	41,5
Aethanol abs.	306		359	3,78	53
Methanol abs.	303		334	3,65	31
Dimethylsulfoxid	306		378	3,92	72
Wasser	308	3,55	354	3,78	46
Formamid	309		365	3,88	54

Tabelle V.1.7.: Lösungsmitteleffekt auf die UV.-Absorption von Triäthylammoniumsalzen.
N-Acetylsalicylsäureamidkonzentration: 10^{-4} molar.
Triäthylaminkonzentration: 10^{-1} molar.
(Messgerät: Beckmann DK 2)

Verbindung	λ max. (Salicylsäureamid-Deriv.) (nm)	λ max. (Na-Salz) (nm)	$\lvert\Delta\lambda\rvert$ (nm)
N-Acetylsalicylsäureamid	306	375	69
Salicylsäuremethylamid	300	348	48
O-Acetylsalicylsäuremethylamid	oberhalb 300 nm keine Abs.	347 398	--

Tabelle V.1.8.: UV.-Absorption von Salicylsäureamid-Derivaten und ihren Natriumsalzen in Dimethylsulfoxid.
Konzentration: 10^{-3} bis $5 \cdot 10^{-3}$ molar.
(Messgerät: Beckmann DB)

V.1.3. IR.-Daten

Die Aufnahmen der Spektren erfolgten in 0,01 bis 0,05 molaren Lösungen, unter Verwendung folgender Geräte:

Perkin Elmer Spektrometer 125 (Fehler der Messungen:
4000 bis 2000 cm^{-1} ± 5 cm^{-1}
2000 bis 1500 cm^{-1} ± 2 cm^{-1})

Beckmann IR. 8 (Fehler der Messungen:
2000 bis 1500 cm^{-1} ± 5 cm^{-1})

(Wir bezeichnen nur diejenigen Daten, welche den Spektren des Messinstrumentes Beckmann IR. 8 entnommen wurden mit der Abkürzung IR.8). Die normalerweise verwendeten Zellen (NaCl-Fenster) weisen eine Schichtdicke von 0,2 mm auf.

Für die Intensitäten der Banden gelten die folgenden Abkürzungen:

s stark (b breit)
m mittel (assoz. Assoziation)
w schwach

Verbindung	Lösungsmittel	ν_{OH} (cm^{-1})	ν_{NH} (cm^{-1})	$\nu_{C=O}$ (Ester) (cm^{-1})	Amid I (cm^{-1})	Amid II (cm^{-1})	$\nu_{C=C}$ (komb.) (cm^{-1})
Benzamid	CH_2Cl_2				1680 (s)		
m-Methoxibenzamid	"		3520 (m) 3400 (m)		1680 (s)	1585 (m)	
	(IR.8)						
O-Methylsalicylsäureamid	"		3508 (m) 3389 (m) (assoz.)		1667 (s)	1581 (m)	1600 (m) 1568 (m) 1555 (w)
O-Acetyl-m-hydroxibenzamid	"		3530 (m) 3415 (m)	1770 (s)	1685 (s)	1585 (s)	
O-Acetylsalicylsäureamid	$CHCl_3$		3525 (m) 3408 (m) (assoz.)	1765 (s)	1675 (s)	1583 (m)	1606 (w) 1555 (w)

Verbindung	Lösungsmittel	ν_{OH} (cm^{-1})	ν_{NH} (cm^{-1})	$\nu_{C=O}$ (Ester) (cm^{-1})	Amid I (cm^{-1})	Amid II (cm^{-1})	$\nu_{C=C}$ (komb.) (cm^{-1})
O-Cyclohexylacetylsalicylsäureamid	$CHCl_3$		3523 (m) 3403 (m)	1760 (s)	1680 (s)	1585 (m)	1607 (w)
O-Benzoylsalicylsäureamid	CH_2Cl_2		3522 (m) 3400 (m) (assoz.)	1742 (s)	1681	1584 (m)	1606 (w) 1599 (w)
Salicylsäureamid	"	3000 (b, assoz.)	3520 (m) 3400 (m)		1652 (s)	1612 (s)	1586 (m) 1563 (m)
m-Methoxibenzoesäuremethylamid	"		3455 (m)		1655 (s)	1525 (m)	1600 (w) 1585 (m)
O-Methylsalicylsäuremethylamid	"		3418 (m) (assoz.)		1645 (s)	1529 (m)	1595 (m)
Salicylsäuremethylamid	"	3050 (b, assoz.)	3465 (m)		1640 (s) 1595 (s)	1530 (m)	
m-Methoxibenzoesäuredimethylamid	" (IR.8)				1630 (s)		1580 (w)
Salicylsäuredimethylamid	"	3100 (b, assoz.)			1624 (s) 1591 (s)		1553 (w) 1505 (w)
2-Methyl-3,4-dihydro-1,3-benzoxazin-on(4)	"		3415 (m) 3200 (b, assoz.)		1684 (s)		1613 (m) 1582 (w) 1519 (w)

Verbindung	Lösungsmittel	ν_{OH} (cm^{-1})	ν_{NH} (cm^{-1})	$\nu_{C=O}$ (Ester) (cm^{-1})	Amid I (cm^{-1})	Amid II (cm^{-1})	$\nu_{C=C}$ (komb.) (cm^{-1})
Cyclol	Tetrahydrofuran				1672 (s)		1612 (m) 1590 (w)

Tabelle V.1.9.: Spektrale Lage einiger charakteristischen Absorptionsbanden von Amidderivaten.

Verbindung	Absorption	Chloroform, Methylenchlorid (cm^{-1})	Dioxan (cm^{-1})	Tetrahydrofuran (cm^{-1})	Dimethylsulfoxid (cm^{-1})
O-Acetylsalicylsäuremethylamid	Ester-CO	1770 (s)	1771 (s)	1772 (s)	1765 (s)
	Amid I	1667 (s)	1672 (s)	1672 (s)	1655 (s)
	Amid II	1525 (s)	1532 (s)	1533 (m)	1540 (m)
O-Acetylsalicylsäureamid	Ester-CO	1765 (s)	1767 (s)	1770 (s)	1765 (s)
	Amid I	1675 (s)	1685 (s)	1686 (s)	1673 (s)
	Amid II	1583 (m)	1610 (m)	1606 (m)	1625 (m)
2-Methyl-3,4-dihydro-1,3,2-benzoxazin-on(4)	Amid I	1684 (s)	1691 (s)	1694 (s)	
Salicylsäuremethylamid	Amid I	1640 (s) 1595 (s)	1643 (s) 1595 (s)	1645 (s) 1596 (s)	1647 (m) 1593 (s)
	Amid II	1526 (m)	1540 (m)	1548 (m)	1545 (m)
Salicylsäureamid	Amid I	1652 (s)	1658 (s)	1666 (s)	
	Amid II	1612 (s)	1620 (s)	1629 (s)	

Verbindung	Absorption	Chloroform; Methylenchlorid (cm^{-1})	Dioxan (cm^{-1})	Tetrahydrofuran (cm^{-1})	Dimethylsulfoxid (cm^{-1})
N-Acetylbenzamid	Imid	1723 (s) 1704 (s)	1720 (s) 1698 (s)	1721 (s) 1697 (s)	
O-Methyl-N-acetylsalicylsäureamid	Imid	1707 (s) 1685 (s)	1715 (s) 1691 (s)	1718 (s) 1692 (s)	
N-Acetylsalicylsäureamid	Imid	1715 (s) 1662 (s)	1720 (s) 1692 (m) 1665 (s)	1723 (s) 1691 (s) 1659 (s)	1740 (w) 1710 (m) 1680 (s)

Tabelle V.1.10.: Lösungsmittelabhängigkeit von Amidabsorptionen.
Konzentrationen: 0,04 bis 0,06 molare Lösungen.

Verbindung	Lösungsmittel	ν_{OH} (cm^{-1})	ν_{NH} (cm^{-1})	Imid C=O (cm^{-1})	$\nu_{C=C}$ (komb.) (cm^{-1})
Acetimid	$CHCl_3$			1708[107] (s)	
N-Acetylbenzamid	CH_2Cl_2			1723 (s) 1704 (s)	
O-Methyl-N-acetylsalicylsäureamid	"		3327 (m) (assoz.)	1707 (s) 1685 (s)	1596 (m) 1520 (w) 1575 (w)
O-Methyl-N-acetylsalicylsäuremethylamid	"			1685 (s,b)	1599 (m) 1580 (w)
N-Acetylsalicylsäureamid	$CHCl_3$	3150 (b, assoz.)	3420 (m) 3280 (w) 3200 (w)	1715 (s) 1662 (s)	1609 (m) 1580 (w) 1525 (w)

Verbindung	Lösungsmittel	ν_{OH} (cm^{-1})	ν_{NH} (cm^{-1})	Imid C=O (cm^{-1})	$\nu_{C=C}$ (komb.) (cm^{-1})
N-Isobutyryl-salicylsäure-amid	CH_2Cl_2 (IR.8)	3150 (b, assoz.)	3420 (m)	1715 (s) 1665 (s)	1610 (m) 1582 (w)
N-Cyclohexyl-acetylsalicylsäureamid	"	3150 (b, assoz.) 3275	3400 (w)	1715 (s) 1664	1610 (m)
N-Acetylkresotinsäure-amid	"	3150 (b, assoz.)	3410 (m)	1720 (s) 1660 (s)	1610 (m)
N-Benzoylsalicylsäure-amid	"			1733 (s) 1664 (s)	
N-Chloracetylsalicyl-säureamid	$CHCl_3$	3120 (b, assoz.)	3415 (m)	1735 (s) 1669 (s)	1612 (m) 1580 (w)
N-Azidoacetyl-salicylsäure-amid	CH_2Cl_2		3395 (m)	1720 1664	1608 (m) 1578 (w)
N(N',N'-Diäthylaminoacetyl)-salicylsäureamid	$CHCl_3$			1751 (s) 1658 (m)	1611 (w) 1582 (w)
N-Piperidinoacetylsalicylsäureamid	"			1747 (s) 1711 (s) 1679 (s)	1603 (s) 1580 (w)
N-Benzyloxicarbonylglycylsalicylsäureamid	"	3120 (b, assoz.) 3270	3442 (m) 3412 (m)	1713 (s,b) 1670 (s)	1611 (m) 1579 (w)

Tabelle V.1.11.: Spektrale Lage einiger Imidabsorptionsbanden.

Verbindung	Lösungsmittel	1.Oberton der OH-Schwingung (cm^{-1})	1.Oberton der NH-Schwingung (cm^{-1})	Assoziationstyp
p-Hydroxibenzoesäuremethylester	CH_2Cl_2	6990 (s)		intermolekular
o-Hydroxiacetophenon	CH_2Cl_2	-		intramolekular
1-Hydroxi-3-methoxipropiophenon	CH_2Cl_2	-		intramolekular
Salicylaldehyd	CH_2Cl_2	-		intramolekular
Salicylaldehyd	CH_2Cl_2 +2Aeq. NEt_3	7160 (sehr breit, wenig intensiv		teilweise intermolekular
Salicylsäuredymethylamid	CH_2Cl_2	-		intramolekular
Salicylsäuremethylamid	CH_2Cl_2	-	6800	OH:intramolekular NH:teilweise intermolekular
Salicylsäureamid	CH_2Cl_2	-	(7000(w), 6810(w)) 6720(m)	NH: " OH:intramol.
Salicylsäureamid	CH_2Cl_2 +2Aeq. NEt_3	-		
Anthranilsäureamid	CH_2Cl_2		6710(m)	intermolekular
O-Methylsalicylsäuremethylamid	CH_2Cl_2		6680(w)	nur teilweise intermolekular
N-Acetylsalicylsäureamid	CH_2Cl_2	-	6680(w)	OH:intramol. NH:teilweise intermol.

Tabelle V.1.12.: Spektrale Lage von Oberton-Schwingungen in Methylenchlorid.
(Die Messungen erfolgten an max. 0,1 molaren Lösungen mit Infrasilzellen; Schichtdicke = 1 cm).

Verbindung	Lösungsmittel	Carbonylabsorption (Acylderivat) (cm^{-1})	Carbonylabsorption (Na-Salz) (cm^{-1})
O-Acetylsalicylsäureamid	Dimethylsulfoxid	1672 (s) 1763 (s)	1652 (s,b)
N-Acetylsalicylsäureamid	"	1680 (s)	1652 (s,b)
O-Acetylsalicylsäuremethylamid	"	1660 (s) 1765 (s)	1580 (s) 1630 (s)
Cyclol (IV.10)	Tetrahydrofuran	1672 (s(	1670 (s,b)

Tabelle V.1.13.: Spektrale Lage von Acylsalicylsäureamidderivaten und ihren gelben Natriumsalzen in Dimethylsulfoxid und Tetrahydrofuran.
(Konzentration: 0,08 molar;
Messinstrument;.IR 8)

V.1.4. Kernmagnetische Resonanz-Daten

^{14}N-n.m.r.-Daten:

Experimentelle Aufnahmebedingungen[1]:

Frequenz: 4,330 MHz (1,4 Gauss = 100 p.p.m.)

Signal: 1. Ableitung des Absorptionssignals

Aufnahmen pro Verbindung: 4

Lösungsmittel: Dimethylsulfoxid

Konzentration: 1 molar

Referenzverbindung: NO_3^- (extern)

[1] Die Spektren wurden in Zusammenarbeit mit Dr. E.A.C.Lucken, Cyanamid European Research Institute, Genf, aufgenommen.

Verbindung	Verschiebung δ (p.p.m.)	Linienbreite ΔH (Gauss)
Benzamid	285 ± 15	2,1
Salicylsäureamid	274 ± 17	2,3
Salicylsäuremethylamid	293 ± 20	2,8
Salicylsäure-dimethylamid	298 ± 45	6,4
O-Methylsalicylsäureamid	290 ± 15	2,1
O-Methylsalicylsäuremethylamid	282 ± 17	2,4
O-Acetylsalicylsäureamid	296 ± 20	2,8
O-Acetylsalicylsäuremethylamid	290 ± 22	3,0
2-Methyl-3,4-dihydro-1,3,2-benzoxazin-on(4)	268 ± 22	3,0
Cyclol	240 ± 70	10,0
N-Acetyl-p-hydroxibenzamid	125 ± 40	5,5
N-Acetylbenzamid	214 ± 16	2,6
N-Acetylsalicylsäureamid	244 ± 22	3,0
O-Acetyl-N-benzoylsalicylsäureamid	216 ± 40	5,7
O-Benzoyl-N-Acetylsalicylsäureamid	258 ± 37	5,2

Tabelle V.1.14.: ^{14}N-Verschiebungen und Linienbreiten in Dimethylsulfoxid.

V.2.: Darstellung der Verbindungen

V.2.A. Phenol, Aldehyde, Ketone, Ester

Phenol	(Merck, Darmstadt)
Salicylaldehyd	(Fluka, Buchs)
o-Hydroxiacetophenon	(Fluka, Buchs)
1-Hydroxi-3-methoxipropiophenon [93]	
p-Hydroxiacetophenon	(Fluka, Buchs)
Salicylsäuremethylester	(Fluka, Buchs)
p-Hydroxibenzoesäuremethylester	(Fluka, Buchs)

V.2.B. Benzamid und Hydroxi-amidderivate

B.1. Salicylsäureamidderivate

Salicylsäureamid	(Fluka, Buchs)
Kresotinsäureamid [94]	
Salicylsäuremethylamid	(Fluka, Buchs)
Salicylsäuredimethylamid	(Fluka, Buchs)
Salicylsäurehydrazid	(Fluka, Buchs)

Salicoylglycinäthylester

Man löste 210 mg (1m Mol) Salicoylglycin [17] in 20 ml Aethanol abs., sättigte bei 0° mit HCl-Gas, liess über Nacht bei 20° stehen, verdampfte im Vakuum und verteilte den Rückstand zwischen Essigester und Kaliumhydrogencarbonat. Die Kristallisation erfolgte aus Benzol.

Ausbeute: 170 mg (75% d. Th.) Smp.: 86 - 87°

Die Verbindung wurde zur Analyse bei 70° und 0,01 Torr sublimiert.

$C_{11}H_{13}NO_4$ Ber.: C 59,18 H 5,87 N 6,28
(238,3) Gef.: 59,46 5,99 6,16

Salicoylglycinamid [15]

B.2. Benzamid und p-Hydroxibenzamidderivate

Benzamid (Fluka, Buchs)

p-Hydroxibenzamid [95]

O-Benzyl-p-hydroxibenzoesäure-amid,-methylamid
-dimethylamid und -glycinäthylester

Allgemeine Darstellungsvorschrift: Eine auf - 10° gekühlte Lösung von 5 m Mol O-Benzyl-p-hydroxibenzoylchlorid [96] in 20 ml Chloroform wurde unter Rühren mit 15 m Mol Methylamin, Dimethylamin (Fluka, Buchs), bzw. Glycinäthylester [97] versetzt. Nach 10 Stunden bei + 10° wurden die Lösungen am Vakuum eingedampft, die Rückstände in Essigester/2n Salzsäure aufgenommen, die Essigesterlösung mit 2n Salzsäure, eiskalter 2n Sodalösung und mit gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttet, über Natriumsulfat getrocknet und am Vakuum eingedampft.

Kristallisation, Ausbeute und analytische Daten:

O-Benzyl-p-hydroxibenzamid: Es wurde während einer Stunde Ammoniak in die Lösung des Säurechlorides eingeleitet. Die Kristallisation erfolgte aus Essigester.

Ausbeute: 95% d. Th. Smp. 185 - 187°

Zur Analyse wurde während 12 Stunden bei 80° und 0,01 Torr getrocknet.

$C_{14}H_{13}NO_2$ Ber.: C 73,99 H 5,77 N 6,16
(227,3) Gef.: 73,74 5,79 6,20

O-Benzyl-p-hydroxibenzoesäuremethylamid: Die Kristallisation erfolgte aus Benzol.

Ausbeute: 93% d. Th. Smp.: 155 - 156°

Zur Analyse wurde während 12 Stunden bei 70° und 0,01 Torr getrocknet

$C_{15}H_{15}NO_2$ Ber.: C 74,66 H 6,27 N 5,81
(241,3) Gef.: 74,79 6,24 5,59

O-Benzyl-p-hydroxibenzoesäuredimethylamid: Die Kristallisation erfolgte aus Benzol/Petroläther.

Ausbeute: 85% d. Th. Smp.: 84 - 86°

Zur Analyse wurde während 10 Stunden bei 80° und 0,01 Torr getrocknet.

$C_{16}H_{17}NO_2$	Ber.:	C 75,27	H 6,71	N 5,49
(255,3)	Gef.:	75,48	6,90	5,24

O-Benzyl-p-hydroxibenzoesäureglycinathylester: Die Kristallisation erfolgte aus Essigester.

Ausbeute: 80% d. Th. Smp.: 125 - 126°

Zur Analyse wurde während 6 Stunden bei 100° und 0,01 Torr getrocknet.

$C_{18}H_{19}NO_4$	Ber.:	C 68,99	H 6,11	N 4,47
(313,4)	Gef.:	69,18	6,11	4,45

O-Benzyl-N-acetyl-p-hydroxibenzamid

2,27 g (10 m Mol) O-Benzyl-p-hydroxibenzamid in 150 ml Tetrahydrofuran abs. und 30 ml Pyridin abs. wurden mit 7,85 g (0,1 Mol) Acetylchlorid versetzt. Nach 12 Stunden wurde die Lösung am Vakuum eingedampft, der Rückstand eine Stunde mit 250 ml Benzol unter Rückfluss gekocht und die Benzollösung abfiltriert. Durch Zusatz von Petroläther abs. konnte das O-Benzyl-N-acetyl-p-hydroxibenzamid ausgefällt werden. Die Kristallisation erfolgte aus Benzol.

Ausbeute: 1,4 g (52% d. Th.) Smp.: 150 - 151°

Zur Analyse wurde während 12 Stunden bei 90° und 0,01 Torr getrocknet.

$C_{16}H_{15}NO_3$	Ber.:	C 71,36	H 5,61	N 5,20
(269,3)	Gef.:	71,24	5,61	5,14

N-Acetyl-p-hydroxibenzamid, p-Hydroxibenzoesäure-methylamid, -dimethylamid und -glycinäthylester

Allgemeine Darstellungsvorschrift: 1 m Mol der O-Benzylverbindung wurde in 200 ml Dioxan mit 30 mg 10%-iger Pd-Kohle als Katalysator bis zur vollständigen Aufnahme des berechneten Wasserstoffvolumens hydriert und darauf am Vakuum eingedampft.

Kristallisation, Ausbeute und analytische Daten:

N-Acetyl-p-hydroxibenzamid: Die Kristallisation erfolgte aus Benzol.

Ausbeute: 95% d. Th. Smp.: 176 - 178°

Zur Analyse wurde während 12 Stunden bei 90° und 0,01 Torr getrocknet.

$C_9H_9NO_3$	Ber.:	C 60,33	H 5,06	N 7,82
(179,2)	Gef.:	60,58	5,15	7,82

p-Hydroxibenzoesäuremethylamid: Die Kristallisation erfolgte aus Benzol.

Ausbeute: 95% d. Th. Smp. 144 - 145°

Zur Analyse wurde während 12 Stunden bei 90° und 0,01 Torr getrocknet.

$C_8H_9NO_2$	Ber.:	C 63,56	H 6,00	N 9,27
(151,2)	Gef.:	63,43	6,01	9,23

p-Hydroxibenzoesäuredimethylamid: Die Kristallisation erfolgte aus Benzol.

Ausbeute: 92% d. Th. Smp.: 150 - 153°

Die Verbindung wurde bei 120° und 0,01 Torr sublimiert.

$C_9H_{11}NO_2$	Ber.:	C 65,44	H 6,71	N 8,48
(165,2)	Gef.:	65,70	6,74	8,48

p-Hydroxibenzoesäureglycinäthylester: Die Kristallisation erfolgte aus Benzol.

Ausbeute: 92% d. Th. Smp.: 295 - 297°

Zur Analyse wurde während 10 Stunden bei 100° und 0,01 Torr getrocknet.

$C_{11}H_{13}NO_4$	Ber.:	C 59,18	H 5,87	N 6,28
(223,2)	Gef.:	59,45	6,01	6,26

p-Hydroxibenzoesäurehydrazid

Man lässt eine Lösung von 152 mg (1 m Mol) p-Hydroxibenzoesäuremethylester (Fluka, Buchs) in 25 ml Hydrazin-hydrat (Fluka, Buchs) während 3 Tagen bei 40° stehen. Nach dem Eindampfen am Vakuum erhält man ein Oel, das aus Wasser kristallisiert werden kann.

Ausbeute: 133 mg (75% d. Th.) Smp.: 254 - 255°

Zur Analyse wurde 12 Stunden bei 100° und 0,01 Torr getrocknet.

$C_7H_8N_2O_2$	Ber.:	C 55,25	H 5,30	N 18,41
(152,2)	Gef.:	55,42	5,35	18,39

p-Hydroxibenzoesäureglycinamid

Eine Lösung von 111 mg (0,5 m Mol) p-Hydroxibenzoesäureglycinäthylester in 30 ml mit Ammoniak gesättigtem Methanol wurde im

Autoklaven während 2 Stunden auf 130° erhitzt, darauf am Vakuum eingedampft und in Essigester aufgenommen. Die Essigesterlösung wurde mit 2n Salzsäure, gesättigter Kaliumbicarbonat und gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und am Vakuum eingedampft. Die Kristallisation erfolgte aus 95% Aethanol.

Ausbeute: 70 mg (72% d. Th.) Smp.: 264 - 266°

Zur Analyse wurde während 36 Stunden bei 70° und 0,01 Torr getrocknet.

$C_9H_{10}N_2O_3$	Ber.:	C 55,66	H 5,19	N 14,43
(194,2)	Gef.:	55,82	5,43	14,54

V.2.C. N-Acetylbenzamid und N-Acylsalicylsäureamide

N-Acetylbenzamid [98]
N-Acetylsalicylsäureamid [42]
N-Cyclohexylacetylsalicylsäureamid [22]
N-Isobutyrylsalicylsäureamid [99]
N-Acetylkresotinsäureamid [100]
N-Benzoylsalicylsäureamid [42]
N-Chloracetylsalicylsäureamid [22]
N(N',N')-Diäthylaminoacetylsalicylsäureamid [22]
N-Azidoacetylsalicylsäureamid [22]
N-Benzyloxicarbonylglycylsalicylsäureamid [8]

N-Piperidinoacetylsalicylsäureamid

Man suspendierte 87 mg (0,37 m Mol) frisch bereitetes Silberoxid in 5 ml Wasser, gab eine Lösung von 149 mg (0,5 m Mol) N-Piperidinoacetylsalicylsäureamid·hydrochlorid [22] in 5 ml Wasser zu, schüttelte 15', filtrierte ab und wusch mit Wasser und Essigester nach. Der Essigester im Filtrat wurde abgetrennt, mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Eindampfen der Essigesterlösung erhielt man ein Oel, das zuerst aus Aceton/Petroläther und dann aus Aceton zur Kristallisation gebracht werden konnte.

Ausbeute: 105 mg (80% d. Th.) Smp.: 180 - 182°

Zur Analyse wurde 12 Stunden bei 60° und 0,01 Torr getrocknet.

$C_{14}H_{18}N_2O_8$	Ber.:	C 64,10	H 6,92	N 10,68
(262,3)	Gef.:	63,92	7,18	10,52

V.2.D. Anthranilsäurederivate

Anthranilsäureamid [101]

Anthranilium-trifluoracetat

Eine gesättigte Lösung von 136 mg (1 m Mol) Anthranilsäureamid in Aether abs. bei 30° wurde mit 170 mg (1,5 m Mol) Trifluoressigsäure versetzt. Das Salz kristallisierte bei - 10° und wurde abfiltriert und während 4 Stunden bei 30° und 0,01 Torr getrocknet.

Ausbeute: 235 mg (95% d. Th.) Smp.: Zersetzung ab 140°

Verbrennungsanalyse:

$C_9H_9N_2O_3F_3$	Ber.:	C 43,20	H 3,60	N 11,20
(250,19)	Gef.:	43,48	3,60	11,08

V.2.E. Methoxiderivate

E.1. O-Methylsalicylsäureamidderivate

O-Methylsalicylsäureamid [42]

O-Methylsalicylsäuremethylamid

156 mg (1,1 m Mol), 1,2 ml 1n Natronlauge und 139 mg (1,1 m Mol) Dimethylsulfat (Fluka, Buchs) wurden 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt und danach mit Aether extrahiert. Nach dem Ausschütteln mit 2n Schwefelsäure, in eiskalter Natronlauge und gesättigter Kochsalzlösung, dem Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen am Vakuum konnte ein farbloses Oel erhalten werden. Beim Trocknen während 12 Stunden bei 35 ° und 0,01 Torr erstarrte das Oel zu einem Festkörper, der anschliessend unter den gleichen Bedingungen sublimiert werden konnte.

Ausbeute: 98 mg (55% d. Th.) Smp.: 36 - 38°

Verbrennungsanalyse:

$C_9H_{11}NO_2$	Ber.:	C 65,44	H 6,71	N 8,48
(165,2)	Gef.:	65,45	6,70	8,45

O-Methyl-N-acetylsalicylsäureamid [22]

O-Methyl-N-acetylsalicylsäuremethylamid

193 mg (1 m Mol) O-Acetylsalicylsäuremethylamid wurden in 60 ml Dioxan abs. gelöst und bei 15° unter Rühren mit 48 mg (1 m Mol) 50%-iger Natriumhydriddispersion (Fluka, Buchs) versetzt. Zur Suspension des gelben Natriumsalzes wurde unter Rühren 1,42 g (10 m Mol) Methyljodid gegeben. Nach 12 Stunden bei 40° resultierte eine Lösung, die dann am Vakuum eingedampft wurde. Der Rückstand wurde in Essigester aufgenommen und die Essigesterlösung mit 2n Salzsäure, 1n Kaliumbicarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung geschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und am Vakuum eingedampft. Eine Trennung an einer Kieselgelsäule (Merck, Darmstadt) mit dem Elutionsgemisch Chloroform/Isopropanol (10 : 1) ergab als Hauptprodukte:

73 mg neues Produkt (verunreinigt mit O-Methylsalicylsäuremethylamid), bestehend aus:
O-Methyl-N-acetylsalicylsäuremethylamid,
18 mg O-Methylsalicylsäuremethylamid

Das O-Methyl-N-acetylsalicylsäuremethylamid wurde durch präparative Dünnschichtchromatographie (Kieselgel) im System Chloroform/Isopropanol (10 : 1) gereinigt und aus dem Kieselgel mit Aether eluiert. Nach dem Eindampfen der Aetherlösung und dem Trocknen während 24 Stunden bei 60° und 0,01 Torr erhielt man 23 mg eines viskosen Oeles, das nicht kristallisiert werden konnte. Die Struktur des O-Methyl-N-acetylsalicylsäuremethylamides konnte durch das Massenspektrum und das Protonenresonanzspektrum bewiesen werden[1]. Im Protonenresonanzspektrum (100 MHz) war keine Verunreinigung feststellbar.

E.2. m-Methoxibenzamidderivate

m-Methoxibenzamid

Während einer Stunde wurde Ammoniak in eine Lösung von 170 mg (1 m Mol) m-Methoxibenzoylchlorid in 10 ml Chloroform abs. einge-

[1] E. Grell: Unveröffentlichte Arbeiten.

leitet. Das abfiltrierte Produkt wurde zwischen Essigester und 2n Salzsäure verteilt und die Essigesterlösung mit 2n Salzsäure, 1n Sodalösung und gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und am Vakuum eingedampft. Die Kristallisation erfolgte aus Benzol abs..

Ausbeute: 129 mg (85% d. Th.) Smp.: 130 - 132°

Zur Analyse wurde während 12 Stunden bei 90° und 0,01 Torr getrocknet.

$C_8H_9NO_2$	Ber.:	C 63,56	H 6,00	N 9,27
(151,2)	Gef.:	63,69	6,12	9,12

m-Methoxibenzoesäuremethylamid

2 ml Methylamin (Fluka, Buchs) wurden unter Rühren zu einer auf - 10° gekühlten Lösung von 170 mg (1 m Mol) m-Methoxibenzoylchlorid [102] in 5 ml Chloroform abs. gegeben. Nach 12 Stunden bei - 10° wurde die Lösung eingedampft, der Rückstand in Essigester/ 2n Salzsäure aufgenommen und die Essigesterlösung mit 2n Salzsäure, 1n Sodalösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, anschliessend über Natriumsulfat getrocknet und am Vakuum eingedampft. Die Kristallisation erfolgte aus Benzol abs..

Ausbeute: 149 mg (90% d. Th.) Smp.: 66 - 67°

Zur Analyse wurde 18 Stunden bei 50° und 0,01 Torr getrocknet.

$C_9H_{11}NO_2$	Ber.:	C 65,44	H 6,71	N 8,48
(165,2)	Gef.:	65,61	6,81	8,36

V.2.F. Cyclol und Dihydrobenzoxazin-on(4)-derivate

Cyclol (wurde von Prof. M.M. Shemyakin, Moskau, zur Verfügung gestellt).

2-Methyl-3,4-dihydro-1,3,2-benzoxazin-on(4) [103]

2-Isopropyl-3,4-dihydro-1,3,2-benzoxzin-on(4) [104]

V.2.G. Acyloxi-derivate

G.1. Ortho-substituierte Acyloxi-derivate

O-Acetylsalicylsäureamid [42]

O-Cyclohexylsalicylsäureamid [22]

O-Benzoylsalicylsäureamid [42]

O-Acetylsalicylsäuremethylamid [22]

O-Benzoylsalicylsäuremethylamid [51]

O-Acetyl-o-hydroxiacetophenon [105]

Benzoyloxi-4-methoxipropiophenon [37]

O-Acetylsalicylsäuredimethylamid

1,65 g (0,01 Mol) Salicylsäuredimethylamid (Fluka, Buchs) wurden in 20 ml Acetylchlorid während 12 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das überschüssige Acetylchlorid konnte zuerst am Vakuum (12 Torr) bei 80° und dann am Hochvakuum (0,01 Torr) bei Zimmertemperatur entfernt werden. Das verbleibende, sehr hoch siedende Oel konnte durch eine Kugelrohrdestillation gereinigt werden.
Ausbeute: 1 g (50% d. Th.)
Reinheit: Acetylchlorid als Verunreinigung war gaschromatographisch nicht nachweisbar. Der Salicylsäuredimethylamid-Gehalt war nach den ^{1}H-n.m.r.-Messungen kleiner als 3%.
Verbrennungsanalyse:

$C_{11}H_{13}NO_3$	Ber.: C 63,75	H 6,32	N 6,76
(207,3)	Gef.: 62,76	6,54	6,95

O,N-Diacetylsalicylsäureamid [105]

O-Acetyl-N-Benzoylsalicylsäureamid [42]

O-Benzoyl-N-Acetylsalicylsäureamid [42]

G.2. Meta-substituierte Acyloxi-derivate

O-Acetyl-m-hydroxibenzamid [100]

G.3. Phenylacetat und para-substituierte Acyloxiderivate

Phenylacetat (Fluka, Buchs)

O-Acetyl-p-hydroxibenzamid [53]

O,N-Diacetyl-p-hydroxibenzamid

Nach der Synthese von P. Rayet [106] zur Darstellung von N-Acetyl-p-hydroxibenzamid wurde nicht das angegebene Produkt, sondern O,N-Diacetyl-p-hydroxibenzamid erhalten.

	Produkt nach Synthese von P. Rayet: O,N-Diacetyl-p-hydroxi-benzamid	N-Acetyl-p-hydroxi-benzamid
Smp.	127 - 128° (Lit.: 125°)	176 - 178°
Verbrennungs-analyse	Ber.: Gef.: C 59,72 60,00 H 5,01 5,15 N 6,04 6,33	Ber.: C 60,33 H 5,06 N 7,82
^{1}H-n.m.r. CH_3CO	- 2,33 - 2,60 (Deuterochloroform)	- 2,36 (Deuterodimethylsulfoxid)

V.2.H. Salze von Acylsalicylsäureamiden

N-Benzoylsalicylsäureamid-Rubidiumsalz

6,025 g (2,5 · 10^{-2} Mol) N-Benzoylsalicylsäureamid wurden mit 5,775 g (2,5 · 10^{-2} Mol) Rubidiumcarbonat (Fluka, Buchs) in 400 ml Wasser bei 90° gelöst und dann auf 5° abgekühlt. Das gelbe Pulver wurde abfiltriert und zweimal aus Aethanol abs. kristallisiert. Das hellgelbe, kristalline Salz ist stark hygroskopisch und lichtempfindlich.

Ausbeute: 4,1 g (58% d. Th.) Smp.: 244 - 245°

Zur Analyse wurde während 48 Stunden bei 40° und 0,01 Torr getrocknet.

$C_{14}H_{10}NO_3Rb \cdot C_{14}H_{11}NO_3$ (567) Ber.: C 59,31 H 3,73 N 4,94
Gef.: 59,27 3,99 4,75

N-Acetylsalicylsäureamid-Natriumsalz

Eine Lösung von 1,79 g (0,01 Mol) N-Acetylsalicylsäureamid in 100 ml 0,1n Natronlauge wurde lyophylisiert. Das so erhaltene Pulver konnte aus Aethanol abs./Aether abs. kristallisiert werden.

Ausbeute: 1,8 g (90% d. Th.) Smp.: Zersetzung ab 290°

Zur Analyse wurde während 24 Stunden bei 80° und 0,01 Torr getrocknet.

$C_9H_8NO_3Na$ Ber.: C 53,73 H 4,01
(201,2) Gef.: 52,02 4,24

Das sehr hygroskopische, gelbe Salz war nicht besonders rein und enthielt Kristallwasser.

N-Acetylsalicylsäureamid-Dicyclohexylammoniumsalz

Eine gesättigte Lösung von 179 mg (1 m Mol) N-Acetylsalicylsäureamid in Aethanol abs. und 543 mg (3 m Mol) Dicyclohexylamin bei 50° wurde langsam auf 5° abgekühlt. Das abfiltrierte, gelbe Pulver konnte aus Aceton abs. kristallisiert werden.
Ausbeute: 195 mg (55% d. Th.) Smp.: 125 - 126°
Zur Analyse wurde während 24 Stunden bei 30° und 0,01 Torr getrocknet.

$C_{21}H_{32}N_2O_3$ Ber.: C 69,97 H 8,95 N 7,77
(360,4) Gef.: 70,03 9,17 7,81

N-Acetylsalicylsäureamid-Piperidiniumsalz

358 mg (2 m Mol) N-Acetylsalicylsäureamid wurden mit 255 mg (3 m Mol) Piperidin in 5 ml Aethanol abs. gelöst. Durch Zusatz von Petroläther abs. konnte das hellgelbe Piperidiniumsalz ausgefällt werden. Die Kristallisation erfolgte aus Aethanol abs./ Aether abs..
Ausbeute: 302 mg (68% d. Th.) Smp.: 126 - 128°
Zur Analyse wurde während 12 Stunden bei 40° und 0,01 Torr getrocknet.

$C_{14}H_{20}N_2O_3 \cdot C_9H_9NO_3$ Ber.: C 62,29 H 6,59 N 9,48
(443,5) Gef.: 62,29 6,60 9,42

V.2.I. Darstellung der ^{17}O, bzw. ^{18}O enthaltenden Acetylsalicylsäureamide

Darstellung einer Mischung von (^{17}O)-O-Acetyl- und (^{17}O)-N-Acetylsalicylsäureamid

Eine Mischung von 1,95 g (25 m Mol) Acetylchlorid in 80 ml Benzol abs. und 0,5 g (25 m Mol) Wasser (4% ^{17}O-Gehalt[1]) wurden

[1] Research and Development Co., Weizman Institute of Science, Rehovol (Israel).

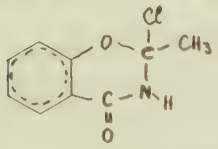
während 2 Tagen bei Zimmertemperatur gerührt. Die so gebildete Essigsäurelösung versetzte man bei 5° mit 1,2 g (25 m Mol) 50%-iger Natriumhydriddispersion (Fluka, Buchs), nach der vollständigen Reaktion mit 1,27 g (25 m Mol) Phosphoroxichlorid (Riedel-De Haen, Seelze) und liess während 24 Stunden bei 40° rühren. Nach dem Abkühlen auf 10° wurden zu dieser Mischung 50 ml Pyridin abs. und 1,37 g (10 m Mol) Salicylsäureamid gegeben, um dann die Lösung nach 2 Stunden am Vakuum einzudampfen. Der Rückstand wurde in Essigester/2n Schwefelsäure aufgenommen, die Essigesterlösung mit 2n Schwefelsäure, 1n Kaliumbicarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und am Vakuum eingedampft. Die Kristallisation erfolgte aus Benzol abs..
Ausbeute: 1,1 g (62% d. Th.)
Das Reaktionsprodukt bestand aus einer Mischung von ca. 60% N-Acetyl- und 40% O-Acetylsalicylsäureamid.

$C_9H_8NO_2Cl$

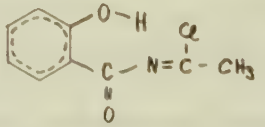
Das nach Mc Connan und Titherley [42] hergestellte Reaktionsprodukt von Salicylsäureamid und Acetylchlorid wurde durch zweimalige Kristallisation aus Aceton abs./Aether abs. gereinigt. Die Verbindung war stark hygroskopisch.
Ausbeute: 72% d. Th. Smp.: ab 170° Zersetzung
Zur Analyse wurde während 6 Stunden bei 25° und 14 Torr getrocknet.

$C_9H_8NO_2Cl$	Ber.:	C 54,70	H 4,08	N 7,11
(197,7)	Gef.:	54,81	4,25	6,82

Der Verbindung können die folgenden Strukturen zugeordnet werden:



I

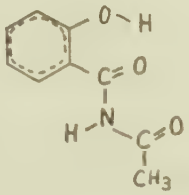


II

Da im Massenspektrum wegen der leichten thermischen Elimination von Salzsäure das Molekülion nicht feststellbar war, kann man das Vorliegen der Struktur I als wahrscheinlich betrachten.

(^{17}O, bzw. ^{18}O)-N-Acetylsalicylsäureamid

Allgemeine Vorschrift: Die Synthese von N-Acetylsalicylsäureamid nach Mc Connan und Titherley [42] wurde modifiziert. 1 m Mol des Reaktionsproduktes von Salicylsäureamid und Acetylchlorid ($C_9H_8NO_2Cl$) wurde mit 6 m Mol (^{17}O, bzw. ^{18}O [1])-Wasser und 4 ml Tetrahydrofuran abs. bis zur vollständigen Lösung geschüttelt und dann am Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde bei 130° und 0,01 Torr sublimiert.



17 bzw. 18

Zusammenfassung

Die Edukt-, Intermediat- und Produktstruktur der Acylwanderung nach Mc Connan und Titherley, einer Modellreaktion zur Aminoacyleinlagerung nach M. Brenner, wurde unter Heranziehung geeigneter Modellsubstanzen spektroskopisch untersucht. Auf Grund der UV.-, IR.-, ^{14}N-n.m.r.-, ^{17}O-n.m.r.- und ^{1}H-n.m.r.-Spektren gelang es, die Edukte (O-Acylsalicylsäureamide) von den Produkten (N-Acylsalicylsäureamide) zu unterscheiden und damit zu charakterisieren.

Besondere Aufmerksamkeit schenkten wir im Laufe unserer Protonenresonanz-Untersuchungen den Benzolprotonen-Teilspektren. Um die in diesen Spektren enthaltene Information auswerten zu können, war eine exakte Analyse dieser 4 Spin-Systeme nicht zu umgehen. Die Analyse einer grossen Zahl von Modellverbindungen ermöglichte die Aufstellung eines modifizierten Additivitätsverfahrens der Substituenteneffekte für ortho-disubstituierte Benzolderivate. Dieses

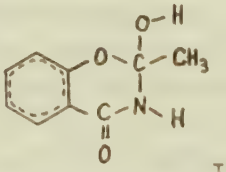
[1] Das Wasser mit einem ^{18}O-Gehalt von ca. 98 - 99% wurde uns von Herrn Prof. Thürkauf zur Verfügung gestellt.

Verfahren erlaubte eine qualitative Aussage über die Konformation der interessierenden Strukturen, auch in Abhängigkeit von Lösungsmitteleigenschaften. Unter Berücksichtigung der IR.-Untersuchungen (Existenz von intramolekularen Wasserstoffbrücken, Lösungsmittel- und ^{18}O-Isotopen-Effekte), sowie von Protonenaustauschexperimenten war eine detaillierte Beschreibung der Konformationen unserer Edukt- und Produktstrukturen in verschiedenen Medien möglich.

Die Struktur- und Konformationsaufklärung des im Laufe der Acylwanderung auftretenden gelben Zwischenproduktes (Salz) gelang unter Anwendung derselben spektroskopischen Methoden. Dem gelben Zwischenprodukt ist die Phenolat-Struktur bzw. -Konformation I zuzuordnen, welche mit einem prototropen Zustand II im Gleichgewicht steht:

I II

Eine Sauerstoff-Austauschreaktion an N-Acetylsalicylsäureamid führte zum Nachweis des Carbonyladditions-Zwischenproduktes III:



III

Im Lösungsmittel Chloroform wurden einige thermodynamische Eigenschaften des gelben Zwischenproduktes I (Ionenpaar) und seine Bildungsgeschwindigkeit aus dem Edukt untersucht.

Somit gelang die Aufklärung des Mechanismus der Acylwanderung nach Mc Connan und Titherley und die Charakterisierung der im Verlaufe dieser Reaktion auftretenden Zwischenprodukte.

LITERATURVERZEICHNIS

1	M.Brenner	8.Peptidsymposium,Noordwijk			(1966)
2	M.Brenner et al	Helv.	41	467	(1958)
3	A.Hartmann	Diss.Basel			(1957)
4	J.Pless	" "			(1960)
5	J.Rosenthaler	" "			(1960)
6	H.Curtius	" "			(1961)
7	H.Moser	" "			(1962)
8	M.Brenner et al	Helv.	40	604	(1957)
9	M.Brenner et al	"	40	1497	(1957)
10	M.Brenner	Ciba Found.Symp.on Amino Acids an Peptides		157	(1958)
11	M.Brenner et al	Coll.Czech.Chem.Comm.	24	120	(1959)
12	M.Brenner	J.of Cellular and Comperative Physiology Supplement 1	54	221	(1959)
13	M.Brenner	Peptide Symposium,Oxford (Pergamon Press)		123	(1963)
14	M.Brenner et al	Helv.	49	250	(1966)
15	J.P.Zimmermann	Diss.Basel			(1952)
16	P.Quitt	" "			(1956)
17	J.Wehrmüller	" "			(1955)
18	M.Brenner et al	Experentia	11	397	(1955)
19	M.Brenner, P.Quitt	Chimia	11	342	(1957)
20	M.Brenner, P.Quitt	Helv.	41	467	(1958)
21	M.Brenner, J.Wehrmüller	"	40	2374	(1957)
22	W.Schneider	Diss.Basel			(1958)
23	Th.Wieland, H.Mohr	Ann.	559	222	(1956)
24	Th.Wieland et al	Ann.	597	227	(1955)
25	A.Hofmann et al	Experentia	17	206	(1961)
26	H.Ott et al	Tetr.	19	1675	(1963)
27	R.G.Griot, A.J.Frey	"	19	1661	(1963)

28	D.S.Jones, G.W.Kenner, R.C.Sheppard	Experentia	19	127	(1963)
29	R.C.Sheppard	" "	19	125	(1963)
30	M.M.Shemyakin, V.K.Antonov	J.Pure and Appl. Chemistry	9	75	(1964)
31	M.M.Shemyakin et al	Tetr.	21	3537	(1965)
32	R.B.Woodward, R.A.Olofson	J.A.C.S.	83	1007	(1961)
33	R.B.Woodward et al	"	83	1010	(1961)
34	M.L.Bender et al	"	80	5384	(1958)
35	J.A.Schofield	Nature	202	595	(1964)
36	W.Baker	J.chem.Soc.		1381	(1933)
37	W.D.Ollis, D.Weight	" "		3826	(1952)
38	K.Venkataraman	Current Science	2	214	(1933)
39	C.Wittig	Ann.	446	161	(1926)
40	J.E.Gowan, T.S.Wheeler	J.chem.Soc.		1925	(1950)
41	H.Schmid, K.Banholzer	Helv.	37	1706	(1954)
42	J.Mc Connan, A.W.Titherley	J.chem.Soc.		1318	(1906)
43	R.B.Woodward, R.A.Olofson	Tetr.Suppl.No.	7	415	(1966)
44	R.B.Woodward et al	" "	8	321	(1966)
45	A.W.Titherley, W.L.Hicks	J.chem.Soc.		1207	(1905)
46	A.W.Titherley	" "		908	(1909)
47	A.W.Titherley	" "		866	(1911)
48	A.W.Titherley	" "		200	(1910)
49	A.W.Titherley, E.Ch.Hughes	" "		138	(1910)
50	A.W.Titherley, E.Ch.Hughes	" "		219,1493	(1911)
51	J.Mc Connan, M.E.Marples	" "		193, 197	(1907)
52	K.Auwers	Ber.	38	3258	(1905)
53	K.Auwers	"	40	3506	(1907)
54	R.Anschütz	Ann.	439	1, 8	(1924)

55	R.Anschütz et al	Ann.	442	18	(1925)
56	R.Anschütz	Ber.	52	1875	(1919)
57	A.J.Gordon	Tetr.	23	863	(1967)
58	D.S.Kemp, R.B.Woodward	"	21	3019	(1965)
59	A.Einhorn, G.Schupp	Ber.	38	2792	(1905)
60	L.I.Bellamy	Utrarot-Spektrum und chemische Konstitution			(1966)
61	J.D.Ray et al	J.chem.Phys.	29	1022	(1958)
62	D.Herbison-Evans, R.E.Richards	Trans Farad.Soc.	58	845	(1962)
63	M.Witanowski et al	J.A.C.S.	86	2569	(1964)
64	J.A.Pople et al	High Resolution Nuclear Magnetic Resonance (McGraw-Hill,New York)			(1959)
65	N.F.Ramsay	Phys.Rev.	78	699	(1950)
66	D.Herbison-Evans, R.E.Richards	Mol.Phys.	5	19	(1963)
67	P.Diehl, H.A.Christ	Helv.phys.Acta	33	572	(1960)
68	H.A.Christ et al	Helv.	44	865	(1961)
69	P.Diehl et al	"	45	504	(1962)
70	P.Diehl, J.A.Pople	Mol.Phys.	3	557	(1961)
71	P.Diehl et al	Canad.J.Chem.	43	81	(1965)
72	P.Diehl	Helv.	47	1	(1964)
73	P.Diehl	"	48	567	(1965)
74	P.Diehl	"	50	143	(1967)
75	P.Diehl	"	44	829	(1961)
76	P.Diehl	"	45	568	(1962)
77	P.Diehl, G.Svegliado	"	46	461	(1963)
78	G.W.Smith	J.of Mol.Spectr.	12	146	(1964)
79	S.Nagakura, J.Tanaka	J.chem.Phys.	22	236	(1954)
80	S.Nagakura	" "	23	1441	(1955)
81	W.Klemperer et al	J.A.C.S.	76	5846	(1954)
82	C.G.Cannon	Mikrochem.Acta		555	(1955)
83	G.E.Hilpert et al	Nature	135	147	(1935)

84	G.E.Hilpert et al	J.A.C.S.	58	548	(1936)
85	U.Liddel, O.R.Wulf	" "	55	3574	(1933)
86	U.Liddel, O.R.Wulf	" "	57	1464	(1935)
87	T.W.Marshall, J.A.Pople	Mol.Phys.	1	199	(1958)
88	A.D.Buckingham	Can.J.Chem.	38	300	(1960)
89	P.Diehl et al	Mol.Phys.	4	39	(1961)
90	W.B.Smith, T.J.Kent	J.of Phys.Chem.	70	4084	(1966)
91	M.L.Bender, R.G.Gringer	J.A.C.S.	77	348	(1955)
92	G.Schwarzenbach	Helv.	22	360	(1939)
93	A.Goldzweig, A.Kaiser	J.pr.Chemie	43	90	(1891)
94	R.Anschütz et al	Ann.	346	343	(1906)
95	R.Anschütz	"	442	38	(1925)
96	J.B.Cohen	J.chem.Soc.	97	1746	(1910)
97	P.A.Levene et al	J.biol.Chem.	81	699	(1929)
98	A.W.Titherley	J.chem.Soc.	79	395	(1901)
99	V.Moucka, C.Rögl	Ber.	59	761	(1926)
100	R.Anschütz et al	Ann.	442	24	(1925)
101	H.Rupe, K.Vogler	Helv.	8	836	(1925)
102	F.Ullmann, I.Goldberg	Ber.	35	2813	(1902)
103	W.L.Hicks	J.chem.Soc.	99	869	(1911)
104	V.Moucka, C.Rögl	Ber.	59	756	(1926)
105	A.W.Titherley, W.L.Hicks	J.chem.Soc.	99	869	(1911)
106	P.Rayet	Ind.chim.belge	17	478	(1952)
107	S.F.D.Orr et al	J.chem.Soc.		1337	(1956)
108	J.N.Shoolery	VarianAssociates Techn.Bull.	2	8	(1957)

CURRICULUM VITAE

Als Sohn des Ernst Grell, Techniker, von Rheinfelden und der Franziska, geb. Bauer wurde ich, Ernst Grell, am 26. Juli 1941 in Zürich geboren.

Von 1948 bis 1957 besuchte ich die Primar- und die Bezirksschule in Rheinfelden, anschliessend die Oberstufe des Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Gymnasiums in Basel, wo ich 1961 die Maturitätsprüfung bestand. Im Sommersemester 1961 immatrikulierte ich mich an der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel zum Studium der Chemie.

Ich bestand das 1. und 2. Vordiplom in Chemie, sowie 1964 die Diplomprüfung in organischer Chemie als Hauptfach, anorganischer und physikalischer Chemie als Nebenfächer.

Im Herbst 1964 begann ich mit meiner Doktorarbeit unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Max Brenner.

Im Verlaufe meines Studiums besuchte ich die Vorlesungen und Praktika folgender Dozenten:

Universität Basel

E.Baumgartner, M.Brenner, H.Brintzinger, K.Bucher, P.Buchner, P.Diehl, H.Erlenmeyer, S.Fallab, C.Grob, F.Grün, P.Huber, K.Jaspers, W.Kuhn, H.Labhart, E. Lang, A.Marxer, L.Miescher, H.Nüesch, A.Portmann, T. Reichstein, P.Schiess, H.Seiler, M.Staehelin, H.Striebel, M.Thürkauf, R.Wagner, R.Witzinger,

Eidgenössische Hochschule Zürich

H.Günthard.

Dem "Stipendienfonds zur Unterstützung von Doktoranden auf dem Gebiet der Chemie" möchte ich an dieser Stelle für die während zwei Jahren gewährte wertvolle Hilfe herzlich danken.